

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA
OSTEOPOROSIS EN LA POBLACIÓN
ESPAÑOLA CON ARTRITIS REUMATOIDE**

TESIS DOCTORAL

**ESTHER FRANCISCA VICENTE RABANEDA
MADRID, 2008**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA
OSTEOPOROSIS EN LA POBLACIÓN
ESPAÑOLA CON ARTRITIS REUMATOIDE**

TESIS DOCTORAL

**ESTHER FRANCISCA VICENTE RABANEDA
LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**DIRECTORES: LORETO CARMONA ORTELLS Y
JESÚS ALBERTO GARCÍA VADILLO**

**ESTUDIO INTEGRANTE DEL PROYECTO EMECAR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA**

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a la Dra. Loreto Carmona, compañera, amiga y directora de tesis. La Dra. Carmona, destacada investigadora dentro del panorama nacional e internacional de nuestra especialidad, fuente inagotable de ideas, trabajadora incombustible, es la principal y auténtica artífice de este estudio epidemiológico. Su apoyo continuo en los momentos más arduos, su generosidad en el trabajo, su capacidad docente, su claridad de ideas y pragmatismo, su paciencia infinita y su mentalidad positiva me han hecho disfrutar las múltiples horas de trabajo compartido y me han enriquecido científica y humanamente. Su ayuda ha sido imprescindible para la consecución de este proyecto.

En particular, quiero expresar mi agradecimiento y recuerdo especial al Dr. Armando Laffon, codirector de esta tesis y principal impulsor de mi aventura en este gratificante trabajo. Maestro y amigo, supo inculcar en mí la necesidad de traspasar la frontera de la práctica clínica asistencial para crecer profesionalmente. Gracias a ti, Armando, he descubierto un mundo apasionante.

Quiero mostrar también mi más sincero agradecimiento a Francisco Rodríguez Salvanés, su colaboración en la etapa final del trabajo ha sido esencial. Cuando las fuerzas flaqueaban y los ánimos decaían, la energía revitalizadora de una mano amiga permite superar cualquier obstáculo. Tu aliento, tu buen hacer, tu orientación y tu capacidad para resolver todas mis dudas me han facilitado enormemente el camino. Un millón de gracias, Paco.

Quiero hacer especial mención al Dr. Santos Castañeda, su estímulo y su ayuda desinteresada han sido vitales a lo largo de este extenso periodo. Gracias por las intensas y gratificantes horas de trabajo compartido y por los consejos de dimensión tanto científica, garantía de calidad, como estética y humana.

También quiero dar las gracias de forma especial al Dr. Alberto García Vadillo, por su generosidad ante las vicisitudes de la vida y su respaldo como codirector para la presentación de esta tesis; a Isidoro, por su ayuda pese a su escaso tiempo libre y sus útiles ideas; a Juan Pedro, por su orientación en los difíciles inicios de la redacción de la tesis; así como a todos mis compañeros del Servicio de Reumatología del Hospital de la Princesa por su aliento y enseñanzas durante estos años.

A Estitxu, becaria post-MIR de la Fundación Española de Reumatología, por su ánimo y ayuda siempre que lo necesité. Has aportado colorido y belleza al trabajo.

A todos los componentes del Grupo EMECAR, por constancia y dedicación durante los años que duró el seguimiento. Sin ellos no se habría podido realizar este proyecto.

Finalmente, mis gracias en mayúsculas van dirigidas a mi familia, padres y hermanos, que están siempre ahí. Ellos son mi principal fuente de energía, confianza, estímulo, valores y felicidad. Su convicción, sin lugar a dudas, de la consecución de mi objetivo me ha reforzado y me ha ayudado a llegar hasta el final. Gracias por vuestra paciencia y amor.

Gracias, a todos.

Madrid, 30 de abril de 2008.

ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ACO	Anticonceptivos orales
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AO	Área ósea (cm ²)
AOPD	Agencia Oficial de Protección de Datos
AR	Artritis Reumatoide
ARC	Artritis de reciente comienzo
a-TNF	Agentes antagonistas del TNF α
BMP-2	Proteína morfogenética 2
CCAA	Comunidades autónomas
CMO	Contenido Mineral Óseo (gr)
COL1A1	Genes del colágeno tipo 1
COX-2	Fármaco antiinflamatorio inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2.
CTX-I	<i>cross-link</i> del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I
DAS28	<i>Disease Activity Score</i> con recuento de 28 articulaciones
DE	Desviación estándar
DMO	Densidad Mineral Ósea (en mg/ cm ²)
DXA	Absorciometría radiológica de doble fuente de energía
EGEP	Evaluación global de la enfermedad por el paciente
emAR	Estudio de la variabilidad en el manejo de la AR en España
EMECAR	Estudio de la Morbilidad y la Expresión Clínica de la AR en España
EPISER	Epidemiología de la Enfermedades Reumáticas en la Población Española
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPOS	<i>European Prospective Osteoporosis Study</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EULAR-28	Recuento de 28 articulaciones validado por EULAR
EVA	Escala Visual Analógica
EVOS	<i>European Vertebral Osteoporosis study</i>
FAME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FR	Factor Reumatoide
GC	Glucocorticoides
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HRD	Hojas de recogida de datos
HTA	Hipertensión arterial
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IL-1	Interleucina 1
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
IL-11	Interleucina 11
IL-17	Interleucina 17
ILT	Incapacidad laboral temporal
ILP	Incapacidad laboral permanente
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i> (Razón de Tasas de Incidencia)
LRP5	Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad
M-CSF	Factor estimulador de colonias de monocitos
MEDOS	<i>Mediterranean Osteoporosis Study</i>
NAD	Número de articulaciones dolorosas
NAT	Número de articulaciones tumefactas
NFκB	Factor nuclear kappa B
NS	No significativo ($p>0,05$)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPG	Osteoprotegerina
OR	<i>Odds Ratio</i>
p₂₅ - p₇₅	percentil 25 - percentil 75

PCR	Proteína C-reactiva
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PTH	Hormona paratiroidea
RANK	Receptor activador del factor nuclear kappa B
m-RANK	Receptor activador del factor nuclear kappa B de membrana
s-RANK	Receptor activador del factor nuclear kappa B soluble
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B
m-RNA	Ácido ribonucleico mensajero
RR	Riesgo Relativo
SECOT	Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
SER	Sociedad Española de Reumatología
SF-12	Cuestionario <i>Short Form 12</i>
TCC	Tomografía computarizada cuantitativa
TGF-β	Factor transformante de crecimiento β
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TME	Tasas de mortalidad estandarizadas
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
T-score	Número de DE que la DMO del paciente se aleja de la media de la población de referencia
VSG	Velocidad de sedimentación globular
Z-score	Número de DE que la DMO del paciente se aleja de la media de la población del mismo rango de edad

RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVOS: Estimar la densidad mineral ósea (DMO) media, la prevalencia de osteoporosis y analizar factores de riesgo asociados con la reducción de la DMO en los pacientes con artritis reumatoide (AR) españoles. Estimar la prevalencia e incidencia de fracturas osteoporóticas clínicas, vertebrales y periféricas, en dicha población y evaluar la asociación entre fracturas y factores de riesgo clásicos y de la AR.

MÉTODOS: Estudio transversal y longitudinal de una cohorte clínica de 789 AR seleccionadas por muestreo probabilístico a partir de los registros de 34 centros repartidos por toda España, con un seguimiento de 4 años. La DMO se midió en columna lumbar mediante absorciometría radiológica de energía dual (DXA) en una submuestra representativa de 142 AR (107 mujeres, 35 hombres). Se utilizó la definición de osteoporosis de la OMS. Se registraron las fracturas osteoporóticas sintomáticas previas e incidentes en todos los pacientes. De todos se recogieron además variables sociodemográficas y clínicas, relacionadas o no con la AR. Análisis estadístico: Se estimó la DMO media, la prevalencia de osteoporosis y la incidencia de fracturas osteoporóticas con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) ajustados por el diseño. La incidencia se calculó por técnicas de supervivencia. La asociación de factores de riesgo con la DMO se estudió mediante regresión lineal, con fracturas prevalentes mediante regresión logística y con fracturas incidentes mediante modelos lineales generalizados atendiendo a una distribución de Poisson (asociación medida en razón de tasas de incidencia, IRR).

RESULTADOS: Estudio transversal: La DMO media \pm DE fue de $0,877 \pm 0,022$ gr/cm², estimándose una prevalencia de osteoporosis en la AR del 30,3% (IC 95%: 16,4 - 44,2). La prevalencia acumulada de fracturas en la AR se estima en el 12,7% (IC 95%: 9,3 - 15,9), siendo en mujeres el triple que en hombres. El aumento de fracturas prevalentes acumuladas frente a la población general es a expensas de todos los tipos de fracturas, excepto las de Colles. Los factores predictivos de DMO baja fueron: el sexo femenino, la edad, el bajo peso y el uso prolongado de glucocorticoides (GC). Para las fracturas prevalentes fueron: el sexo femenino, la edad, un índice de masa corporal bajo, la utilización prolongada de GC y el índice de Larsen. Estudio longitudinal: En la AR, se estima una incidencia de fracturas osteoporóticas de 2,8 por 100 pacientes-años (IC 95%: 2,2 - 3,5). Por tipos de fracturas, la incidencia por 100 pacientes-años es de 1,4 fracturas vertebrales (IC 95%: 0,9 - 1,9), 0,1 de cadera (IC 95%: 0,04 - 0,4), 0,2 de Colles (IC 95%: 0,06 - 0,4) y 1,1 otras periféricas (IC 95%: 0,7 - 1,6). Los siguientes factores se asocian de forma independiente con la aparición de fracturas: edad (IRR por año: 1,03 [IC 95%: 1,00 - 1,05]), sexo femenino (IRR: 2,13 [IC 95%: 1,05 - 4,32]), terapia actual con GC (IRR: 2,08 [IC 95%: 1,14 - 3,78]) y fracturas previas (IRR: 2,92 [IC 95%: 1,55 - 5,51]).

CONCLUSIONES: La DMO media de los pacientes con AR es inferior a la descrita para la población general de igual edad y sexo, con una elevada prevalencia de osteoporosis y fracturas, con la excepción de las fracturas de Colles. La incidencia de fracturas, especialmente vertebrales y periféricas distintas a cadera y Colles, también es mayor a la descrita para nuestra población general. Estos resultados nos ayudan a conocer la dimensión del problema en nuestro país y a identificar los principales factores clínicos de riesgo asociados.

SUMMARY

OBJECTIVES: To estimate the mean bone mineral density (BMD), prevalence of osteoporosis and to analyze risk factors for BMD reduction in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Spain. To estimate, in the same population, the prevalence and incidence of clinical osteoporotic fractures, both vertebral and peripheral, and to analyze the association with risk classical and RA-related factors.

METHODS: Cross-sectional and longitudinal analysis of an RA cohort including 789 RA patients whom had been selected randomly from the clinical registries of 34 participating centers throughout Spain, and whom were followed-up for 4 years. BMD in L2-L4 was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) in a representative subsample of 142 RA patients (107 women, 35 men). Osteoporosis was defined by the WHO classification. Osteoporotic symptomatic fractures, previous and incident, were actively searched for in all patients. Information on socio-demographic and clinical variables, either RA or non-RA related were also collected in all patients. Statistical analysis: Estimates of the prevalence and of the incidence are presented with 95% confidence intervals (95% CI) that are adjusted by study design. Incidence rates were obtained by survival techniques. The association of risk factors with BMD was studied by lineal regression; the association with prevalent fractures was studied by logistic regression; and the association with incident fractures was studied by linear generalized models, assuming a Poisson distribution (measure of association being the incidence risk ratio, IRR).

RESULTS: Cross-sectional study: The mean \pm SD BMD was 0.877 ± 0.022 gr/cm², and the estimate of osteoporosis in RA is 30.3% (95% CI: 16.4 - 44.2). The cumulative prevalence of fractures in RA is estimated in 12.7% (95% CI: 9.3 - 15.9), with a 3-fold frequency in women compared with men. All types of fractures showed an increased frequency, when compared with data from the reference population, except for Colles' fractures. Predictors of reduced BMD were as follows: female gender, older age, low body weight, long-term use of corticosteroids. Predictors of prevalent fractures were as follows: female sex, older age, low body mass index, long-term use of corticosteroids and a high Larsen score. Longitudinal study: The incidence rate of new fractures in AR is estimated in 2.8 per 100 patient-years (95% CI: 2.2 - 3.5). The incidence of the different types of fractures was: vertebral 1.4 (95% CI: 0.9 - 1.9), hip 0.1 (95% CI: 0.04 - 0.4), Colles' 0.2 (95% CI: 0.06 - 0.4), and rest of non-vertebral fractures 1.1 (95% CI: 0.7 - 1.6) per 100 person-years. Factors independently associated with fracture incidence were: age (IRR: 1.03 [95% CI: 1.00 - 1.05]), female gender (IRR: 2.13 [95% CI: 1.05 - 4.32]), current glucocorticoid treatment (IRR: 2.08 [95% CI: 1.14 - 3.78]) and previous fractures (IRR: 2.92 [95% CI: 1.55 - 5.51]).

CONCLUSIONS: Mean BMD is lower in RA compared with data previously described for the reference population of same age and sex. The prevalence of osteoporosis and of fractures in AR patients is also high, except for Colles' fractures. The incidence of clinical fractures, specially vertebral and non-hip, non-Colles' peripheral fractures, is higher than the rates described for the reference population. These results might help us to acknowledge the magnitude of the problem in our country and to identify the main clinical factors associated.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. ARTRITIS REUMATOIDE	4
1.2. OSTEOPOROSIS	9
1.3. LA OSTEOPOROSIS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE	26
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS.....	42
2. OBJETIVOS	46
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	47
2.2. OBJETIVO SECUNDARIO	47
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	48
3.1. DISEÑO.....	49
3.2. SUJETOS	50
3.3. MEDICIONES Y VARIABLES.....	55
3.4. CONTROL DE CALIDAD	66
3.5. ASPECTOS ESTADÍSTICOS	68
4. RESULTADOS	74
4.1. MUESTRA FINAL Y FLUJO DEL ESTUDIO.....	75
4.2. REPRESENTATIVIDAD.....	77
4.3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	78
4.4. ESTUDIO TRANSVERSAL	95
4.5. ESTUDIO LONGITUDINAL.....	131
5. DISCUSIÓN	154
5.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS	156
5.2. LA COHORTE DE AR	161
5.3. LA MUESTRA SOMETIDA A ESTUDIO DENSITOMÉTRICO	164
5.4. CUANTIFICACIÓN DE LA MAGNITUD DEL PROBLEMA OSTEOPORÓTICO EN LA AR.....	164
5.5. FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN LA AR	167
5.6. RELACIÓN ENTRE LA DMO Y LAS FRACTURAS EN LA AR	170
5.7. PREVALENCIA DE FRACTURAS EN LA AR	171
5.8. INCIDENCIA DE FRACTURAS	180
5.9. FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA EN LA AR.....	188
6. CONCLUSIONES.....	198
APÉNDICE A: CUESTIONARIO MÍNIMO	200
APÉNDICE B: CONSENTIMIENTO INFORMADO	202
APÉNDICE C: DEFINICIONES OPERATIVAS DE EMECAR	204
APÉNDICE D: HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS	208
APÉNDICE E: LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES	227
BIBLIOGRAFÍA.....	230

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Artritis reumatoide

1.1.1. Concepto y epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria articular crónica que se caracteriza por la presencia de artritis simétrica y la aparición de erosiones articulares. Puede producir diversas manifestaciones extraarticulares que demuestran claramente que la AR se comporta como una enfermedad sistémica. Su etiología es desconocida, aunque los avances realizados en este campo indican que se debe a una combinación de factores genéticos (MacGregor AJ, 2000) y ambientales (Gabriel SE, 1999a). Es la patología articular inflamatoria más frecuente y afecta del 0,3 al 1,2 % de la población mundial (Jacobsson LT, 1994; Drosos AA, 1997; Kvien TK, 1997; Aho K, 1998; Gabriel SE, 1999a; Riise T, 2000; Symmons D, 2002). Las tasas de prevalencia se caracterizan por su uniformidad en todo el mundo, independientemente de la localización geográfica y de la raza, con algunas excepciones como los indios Pima de Norteamérica (prevalencia del 5%). En España se estima que afecta al 0,5% (0,2 - 0,8) de la población adulta, según los datos del estudio EPISER (Carmona L, 2002). A diferencia de la prevalencia, varios estudios epidemiológicos de base poblacional revelan un descenso importante y consistente de las tasas de incidencia de la AR en los últimos años y un comienzo de la enfermedad más tardío (Hochberg MC, 1990; Jacobsson LT, 1994; Imanaka T, 1997; Doran MF, 2002).

La AR es más frecuente en mujeres, con una relación mujer a hombre del orden de 3:1. Se ha sugerido la contribución de varios factores al desarrollo o la progresión de la AR. Entre ellos, los más importantes son el nivel sociocultural y el tabaquismo. La evidencia actual, reforzada por los resultados obtenidos en estudios realizados en gemelos monocigóticos, sugiere que el tabaco pudiera ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la AR (Silman AJ, 1996; Reckner Olsson A, 2001; Criswell LA, 2006; Nyhall Wahlin BM, 2006). Datos adicionales señalan que un nivel sociocultural bajo, probablemente en relación con otros factores de riesgo, también podría favorecer el desarrollo de

la AR y que se asocia con una peor evolución clínica y un aumento de la mortalidad (Pincus T, 1985; Olsson AR, 2004).

Los pacientes con AR presentan además una esperanza de vida más corta y una tasa de mortalidad superior a la de la población general (Wolfe F, 1994; Riise T, 2001; Doran MF, 2002). Las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) publicadas varían de 1,3 a 3, según los estudios, existiendo controversia en cuanto a una posible tendencia hacia su disminución (Ward MM, 2001). No está clara, por ejemplo, en las cohortes poblacionales (Coste J, 1994; Gabriel SE, 1999b), pero sí se describe claramente en las cohortes de inicio recientes (Krause D, 2000; Lindqvist E, 1999; Kroot EJ, 2001), probablemente en relación con un mejor control de la enfermedad (Jacobsson LT, 2007; Carmona L, 2007). Entre las causas responsables del exceso de mortalidad destacan las complicaciones cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas (Mutru O, 1985; Goodson NJ, 2002; Carmona L, 2007), pero sobre todo se ha demostrado que los marcadores de gravedad y actividad en la AR —como la presencia de manifestaciones extraarticulares, una velocidad de sedimentación globular elevada, la presencia de factor reumatoide, un mayor número de articulaciones tumefactas o un estado funcional deteriorado— se asocian a un incremento de la mortalidad (Soderlin MK, 1998; Turesson C, 2002; Gabriel SE, 2003; Maradit-Kremers H, 2005).

1.1.2. Diagnóstico y curso evolutivo

La AR se diagnostica sobre la base de la anamnesis, la exploración física, las pruebas de laboratorio y las técnicas de imagen. Ninguna manifestación aislada permite un diagnóstico definitivo y los criterios de clasificación de la *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 no suelen ser de utilidad para el diagnóstico precoz (Arnett FC, 1988).

Se trata de una enfermedad con una evolución muy variable, existiendo formas benignas no erosivas y otras más graves e incapacitantes, por lo que es esencial poder predecir el tipo de evolución posterior en el momento del diagnóstico. Con esta finalidad, numerosos trabajos de investigación se han encaminado a la búsqueda de factores pronósticos de gravedad. En un estudio

realizado en una cohorte de pacientes con artritis de reciente comienzo (ARC), la presencia de títulos altos de factor reumatoide (FR) se comportaron como un potente factor pronóstico de deterioro radiológico en los sujetos que recibieron terapia convencional (Buckhari M, 2002). Por otro lado, la proteína C- reactiva (PCR) y los alelos DQB1*301 y DR4 han mostrado correlacionarse con el deterioro de la función física y la aparición de deformidades articulares (Cranney A, 1999). También se ha encontrado asociación entre el recuento del número de articulaciones tumefactas (NAT) y la puntuación Sharp de daño radiológico (Orces CH, 2002a). Otra herramienta empleada en la práctica clínica diaria, el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), se ha perfilado como un instrumento excelente para predecir la discapacidad laboral, la calidad de vida y la mortalidad (Pincus T, 1995; Cohen JD, 2006). Recientemente, el sexo femenino y la presencia de anticuerpos anti-péptidos citrulinados al inicio de la enfermedad también se han identificado como factores predictivos de la progresión radiológica de la AR (Sanmartí R, 2007; Syversen S, 2008).

En resumen, la evidencia acumulada parece apoyar que combinaciones de determinados parámetros iniciales pueden utilizarse eficazmente para predecir la discapacidad a largo plazo de los pacientes con AR, entre los que destacan: el NAT, el FR, los anticuerpos anti-péptidos citrulinados, la aparición precoz de erosiones y la puntuación HAQ (Drossaers-Bakker K, 2002).

1.1.3. Seguimiento y tratamiento

La actividad inflamatoria persistente en la AR es la responsable de los efectos nocivos de la enfermedad —articulares y sistémicos— y de la pérdida de capacidad funcional. El manejo óptimo de la AR precisa de un diagnóstico y una instauración terapéutica adecuados y precoces, así como de un seguimiento estrecho para valorar la actividad de la enfermedad, la eficacia del tratamiento y además poder prevenir la toxicidad derivada de los fármacos inductores de remisión. Este conjunto de medidas está encaminado a reducir el daño articular irreversible y las complicaciones sistémicas de la enfermedad, así como el impacto sobre la funcionalidad y la mortalidad a largo plazo (Fries JF, 1996; van der Heide A, 1996; ACR Guidelines, 1996a; Dougados M, 2007a)

y para su consecución, el objetivo terapéutico es la remisión (Pinals RS, 1981; Hafström I, 2008).

La Sociedad Española de Reumatología (SER), en su guía de práctica clínica de la artritis reumatoide (GUIPCAR, 2007), recomienda incluir los siguientes parámetros para evaluar la respuesta a la terapia: recuentos de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad (por el paciente y por el médico), determinación de reactantes de fase aguda y síntesis de la información mediante el empleo de índices de actividad compuestos. Los índices de actividad compuestos, como el DAS — *Disease Activity Score*— (van der Heijde DM, 1990a; Prevoo ML, 1995) ayudan a cuantificar la mejoría y, por ende, a tomar decisiones terapéuticas. Además pueden utilizarse a modo de categorías de respuesta, como las propuestas por la EULAR —*European League Against Rheumatism*— (van Gestel AM, 1998), facilitando la clasificación de los pacientes en remisión.

Las pruebas de imagen son de gran importancia para la cuantificación de la progresión del daño articular y para la estimación del pronóstico y la eficacia terapéutica. Las recomendaciones de la mayoría de grupos de expertos sugieren la realización de un estudio radiológico de manos y pies al inicio de la AR y su monitorización posterior con una cadencia de uno a dos años, al menos durante los primeros años de la enfermedad (ACR Guidelines, 1996a; GUIPCAR, 2007). Los índices radiológicos más empleados son los de Sharp y de Larsen, en sus versiones originales (Sharp JT, 1971; Sharp JT 1985; Larsen A, 1977; Larsen A, 1987) o modificadas (van der Heijde DM, 1989; Rau R, 1995).

El tratamiento de la AR ha experimentado un cambio radical en la última década. El esquema tradicional contemplaba la instauración escalonada de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Sin embargo, en la actualidad se administran de forma precoz, con escalada rápida de dosis e incluso combinados (Kremer JM, 2002). En caso de ineficacia o toxicidad, se recomienda utilizar las llamadas terapias biológicas, con una rapidez de acción mayor que la de los FAME tradicionales (Weinblatt ME, 2003; GUIPCAR, 2007). No obstante, el enfoque general del tratamiento hoy en día se basa no tanto en fármacos concretos, como en la combinación de una

monitorización estrecha mediante índices compuestos de actividad y de ajustes rápidos del tratamiento, pues esta es la estrategia clave que se ha demostrado comporta el máximo beneficio para el paciente (Grigor C, 2004; Goekoop-Ruiterman YP, 2005; Dougados M, 2007b; Verstappen SM, 2007).

La terapia concomitante con glucocorticoides (GC) en la AR es frecuente, aunque su lugar y papel son objeto de continuo debate. Se emplean a dosis medias o altas para el manejo de algunas manifestaciones extraarticulares. También se utilizan a dosis bajas en las AR moderadamente activas, ya que pueden reducir la inflamación y mejorar la calidad de vida del paciente. Estudios recientes realizados en enfermos con AR precoz han comprobado que la utilización diaria de 10 mg de prednisona, especialmente en los seis primeros meses, condiciona una mejoría clínica mayor y una progresión radiológica significativamente menor (van Everdingen AA, 2002; Svensson B, 2005; Jacobs JW, 2006). Incluso se ha postulado que el efecto del tratamiento con GC a dosis bajas sobre la pérdida de masa ósea en la AR es mínimo, ya que al disminuir la inflamación mejora la movilidad (Kröger H, 1994a).

En contra de estos datos se encuentran los referentes a la toxicidad acumulada a largo plazo, como la inducción de osteoporosis y la duplicación de las TME (Wolfe F, 1994). Los GC incrementan el riesgo de fracturas y con el fin de prevenir su aparición, el grupo de trabajo sobre pautas de manejo de la osteoporosis de la ACR ha publicado unas recomendaciones (ACR Recommendations, 1996c; ACR Recommendations, 2001).

1.2. Osteoporosis

1.2.1. Concepto y epidemiología

La osteoporosis es la enfermedad más frecuente del metabolismo óseo. En Estados Unidos, se ha calculado que 10 millones de personas adultas padecen osteoporosis y otros 34 millones están en situación de riesgo de presentar la enfermedad (U.S. Department of Health and Human Services, 2004). A escala mundial se estima que afecta a 200 millones de personas y que su crecimiento será exponencial debido al progresivo envejecimiento de la población, lo que supone un problema sanitario de enorme impacto socioeconómico. En España, la prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría ósea es elevada. Se ha estimado que el 12,7% de las mujeres españolas adultas presenta osteoporosis en columna lumbar o cuello femoral, lo que supone de 1,7 a 2 millones de afectadas, siendo el porcentaje de osteoporosis en hombres del 4% (Díaz Curiel M, 1997).

La osteoporosis es una enfermedad habitualmente silente, aunque en ocasiones, puede condicionar signos clínicos y síntomas, como la disminución de estatura o la aparición de cifosis, dolor o fracturas.

Su definición ha cambiado a lo largo del tiempo. En el momento en que se diseñó este estudio, la osteoporosis estaba definida como una “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el subsiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a presentar fracturas” (Consensus Development Conference, 1993).

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una definición operativa de osteoporosis, basada en los valores de la densidad mineral ósea (DMO) (Kanis JA, 1994). Se seleccionaron unos puntos de corte para definir la osteopenia y la osteoporosis en las mujeres caucásicas postmenopáusicas de acuerdo al T-score, parámetro correspondiente al número de desviaciones

estándar (DE) que la DMO del paciente se aleja de la media de la población adulta joven de referencia (Tabla 1).

Tabla 1. Categorías diagnósticas de la osteoporosis, según los criterios densitométricos de la OMS.

Categorías	Valor del T score
Normal	> -1 DE
Osteopenia	≤ -1 y $> -2,5$ DE
Osteoporosis	$\leq -2,5$ DE
Osteoporosis severa	$\leq -2,5$ DE y presencia de fractura osteoporótica

T score: número de DE que la DMO del paciente se aleja de la media de la población de referencia.

En la actualidad, la osteoporosis se define como “la enfermedad esquelética caracterizada por la existencia de un compromiso en la resistencia ósea que incrementa el riesgo de fracturas”.

La resistencia ósea, un concepto nuevo en la definición de osteoporosis, es el resultado de la integración de la densidad y la calidad óseas, principalmente. La densidad ósea está determinada por el pico de masa ósea y la tasa de pérdida ósea y se expresa en gramos de mineral por área o volumen de tejido óseo. La calidad ósea es el resultado de la conjunción de múltiples factores como son la microarquitectura y el recambio óseos, el daño acumulado en forma de microfracturas y la mineralización del tejido osteoide.

Esta definición establece, además, que la osteoporosis es un factor de riesgo de fractura. Dado que en la práctica clínica no se puede medir con exactitud la resistencia ósea, la DMO se considera la principal variable subrogada del riesgo de fractura, ya que representa el 70% de la resistencia ósea (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy, 2001), y del diagnóstico de osteoporosis.

1.2.2. Fisiopatología

En condiciones normales, el hueso está sometido a un continuo proceso de remodelado, de tal forma que las zonas de resorción sobre las que han actuado

los osteoclastos son reemplazadas por el hueso sintetizado de novo por los osteoblastos. Se cree que los osteocitos juegan un papel primordial en el inicio del remodelado óseo mediante mecanosensores específicos y la secreción de mediadores químicos, a través de un sistema canalicular, que atraen a los osteoclastos hacia la superficie del hueso. Los osteoclastos, originados a partir de las unidades formadoras de colonias de granulocitos-monocitos, se unen a la matriz ósea y reabsorben el tejido óseo. La resorción termina con la apoptosis de los osteoclastos. Esta fase se sucede por la formación de tejido osteoide por los osteoblastos, derivados de las células estromales de la médula ósea, que se adhieren a la superficie ósea resorbida por los osteoclastos. El proceso culmina con la mineralización completa del tejido osteoide.

La osteoporosis puede explicarse por la pérdida del equilibrio entre la resorción y la formación óseas. Recientemente, se han obtenido nuevos datos que parecen demostrar que el sistema constituido por el receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK), su ligando (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG), denominado sistema del RANK/RANKL/OPG, desempeña un papel primordial en la formación y activación de los osteoclastos, en conjunción con varias citocinas (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , prostaglandinas, factores de crecimiento tipo insulina y el factor transformante de crecimiento β) y hormonas calciotrópicas (estrógenos, hormona paratiroidea [PTH], 1,25-dihidroxitamina D₃ y calcitonina) (Teitelbaum SL, 2000).

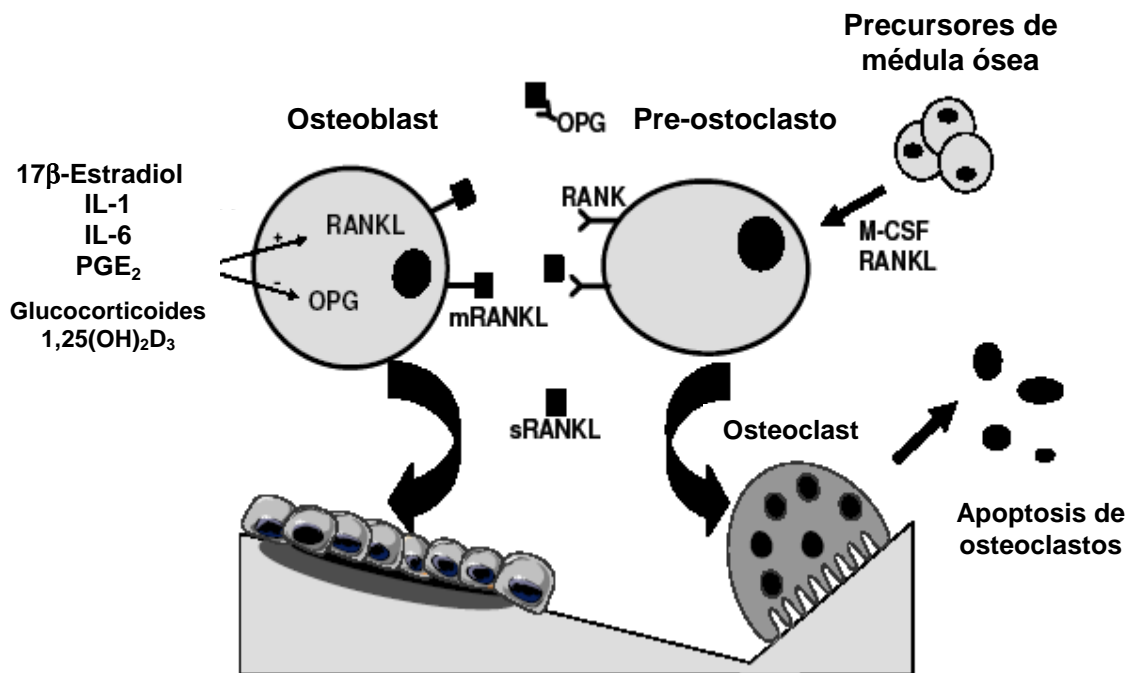
El RANKL, expresado por los osteoblastos y sus precursores, activa a su receptor (RANK), expresado en los osteoclastos y sus precursores, promoviendo la formación y diferenciación de los osteoclastos y prolongando su supervivencia al inhibir su apoptosis (Hsu H, 1999).

El RANKL es un factor que controla el acoplamiento entre la resorción y la formación óseas. Sus efectos se modulan por la osteoprotegerina (OPG), receptor soluble del RANKL, que actúa como antagonista y las alteraciones del cociente RANKL/OPG son críticas en la patogénesis de la osteoporosis. El balance entre el RANKL y la OPG se modula por diversas citocinas y hormonas calciotropas (Boyle WJ, 2003). Entre las citocinas destacan la IL-1, IL-6 y el TNF- α , que también pueden estimular a los osteoclastos de forma independiente del RANKL y la OPG (Figura 1).

1.2.3. Patogenia de la osteoporosis

Los mecanismos que conducen a la osteoporosis primaria son múltiples; puede aparecer como consecuencia de una acumulación insuficiente de masa ósea durante la infancia y la edad adulta joven (baja masa ósea pico) o de una pérdida excesiva de masa ósea después de la menopausia o en edades avanzadas.

Figura 1. Fisiopatología del tejido óseo (sistema RANK/ RANKL/ OPG).



OPG: osteoprotegerina. RANK: receptor activador del factor nuclear kappa B. RANKL: ligando del RANK. m-RANKL: RANKL de membrana. s-RANKL: RANKL soluble. M-CSF: factor estimulador de colonias de monocitos. IL-1: interleucina 1. IL-6: interleucina 6. PGE₂: prostaglandina E₂. 1,25(OH)₂D₃: 1,25-dihidroxitamina D.

Los factores genéticos son los principales determinantes del pico de masa ósea, como se ha demostrado en estudios realizados en gemelos. La carga genética es responsable del 50 al 70% de la varianza de la masa ósea, pero su efecto se encuentra modulado por factores ambientales como la ingesta de calcio, el índice de masa corporal (IMC), el estilo de vida o los cambios hormonales.

Se han identificado múltiples genes a los que se considera probables reguladores de la masa ósea, aunque con baja penetrancia y un efecto individual modesto: los genes del colágeno tipo I (COL1A1), la proteína

relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LRP5), el receptor de la vitamina D, la proteína morfogenética 2 (BMP-2), el receptor de estrógenos y la apolipoproteína E (Brown MA, 2001; Uitterlinden AG, 2006; Lau HH, 2006; van Meurs JB, 2006).

La geometría femoral determinada genéticamente también tiene relevancia, de tal forma que un eje de cadera largo puede predisponer a la aparición de fracturas de cadera, mientras que si es corto ejerce un efecto protector (Faulkner KG, 1993). Otros parámetros como el ángulo que forman el cuello y la diáfisis femorales o el grosor medio del cuello femoral también se han asociado con el riesgo de fracturas (Alonso CG, 2000).

La pérdida de masa ósea que acontece tras la menopausia es consecuencia de un aumento de la tasa de remodelado y un desequilibrio en el acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos. Se produce un incremento en la frecuencia de activación, que se acompaña de la excavación excesiva de los espacios de Havers en el hueso cortical y la destrucción de los haces trabeculares, lo que impide la sustitución osteoblástica del hueso resorbido y conduce a una pérdida ósea irreversible (Seeman E, 2002).

En la mujer se produce una fase inicial de pérdida rápida de masa ósea en los primeros cinco años tras la menopausia, que puede contribuir al 50% de la pérdida de masa ósea vertebral a lo largo de la vida y cuyo mecanismo principal es la privación estrogénica. Los estrógenos afectan a la osteoclastogénesis y la función osteoclástica a través de sus efectos sobre factores de crecimiento y citocinas localmente activos producidos por los osteoblastos y linfocitos T de la médula ósea (Weitzmann MN, 2006). Su acción disminuye la síntesis del RANKL y de algunas citocinas proinflamatorias. Por lo tanto, el déficit estrogénico estimula la resorción ósea.

El déficit estrogénico también puede ser determinante de la pérdida de masa ósea en hombres, ya que se ha descrito la existencia de osteoporosis en los sujetos con una mutación inactivadora de los genes del receptor estrogénico o de la aromatasa.

Existe una segunda fase de pérdida ósea lenta a partir de los 65 años que afecta a los dos sexos por igual y se atribuye a factores relacionados con la

edad, como el aumento de la concentración de la PTH y el envejecimiento de los osteoblastos. El aumento de la PTH es consecuencia de la disminución tanto de la reabsorción renal como de la absorción intestinal del calcio, procesos relacionados con un cierto déficit de vitamina D, la disminución de la 1α -hidroxilasa renal o la resistencia a la vitamina D, que aparecen con frecuencia a edades avanzadas. Incluso se ha postulado que el incremento de la PTH pudiera estar relacionado con los efectos indirectos del déficit estrogénico.

Otros factores de riesgo independientes que favorecen la aparición de osteoporosis son los niveles reducidos de esteroides gonadales y el bajo peso corporal (De Laet C, 2005). Entre los factores relacionados con el estilo de vida destacan el tabaco, el consumo excesivo de alcohol, el sedentarismo y la ingesta insuficiente de calcio (Kanis JA, 2005b; Kanis JA, 2005c; Kanis JA, 2005d).

1.2.4. Diagnóstico y curso evolutivo

El principal método de aplicación clínica empleado para determinar la DMO es la densitometría de absorciometría radiológica de doble fuente de energía (DXA). Mide el contenido mineral óseo (CMO) en gramos y el área ósea (AO) en centímetros cuadrados y calcula la DMO a partir del cociente de CMO/AO, en g/cm^2 . Es el método más extendido ya que obtiene mediciones precisas en zonas del esqueleto clínicamente relevantes.

En la práctica podemos establecer el diagnóstico de osteoporosis por criterios densitométricos o por la evidencia clínica de fracturas de naturaleza osteoporótica.

1.2.4.1. Osteoporosis por criterios densitométricos

Existe una sólida relación entre la DMO medida por DXA y el riesgo de fractura (Marshall D, 1996; Johnell O, 2005a; Leslie WD, 2007). Aunque la DMO determinada en cualquier localización esquelética puede predecir la aparición de fracturas osteoporóticas, su rentabilidad predictiva es mayor para la localización analizada (Eastell R, 1989; Cummings SR, 1993). Como media,

por cada DE que disminuye la DMO, se duplica el riesgo de fractura. Sin embargo, el incremento del riesgo de fractura que se produce con el descenso de la DMO es gradual, de tal forma que no existe un punto de corte exacto que permita diferenciar a las personas que van a presentar una fractura de las que no la tendrán (Kanis JA, 2000).

Pese a ello y debido a que el objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de las fracturas, las guías de práctica clínica solían sustentar las decisiones terapéuticas en las mediciones de la DMO (NOF, 2003; Kanis JA, 2005a). Su principal limitación reside en la variabilidad de los factores de riesgo identificados y en la ausencia de una cuantificación fiable de la predicción del riesgo de fractura (Lewiecki EM, 2005). En esta línea, se ha descrito que el 54% de las mujeres postmenopáusicas que presentan fracturas incidentes de cadera, no tenían valores de osteoporosis en la medición inicial de la DMO por DXA (Wainwright SA, 2005).

Estos datos sugieren que las estrategias terapéuticas que se sustentan solamente en la medición de la DMO no detectarán a muchos individuos en situación de riesgo, por lo que los métodos que combinan la medición de la DMO con la evaluación de los factores de riesgo clínicos para cuantificar la probabilidad de fractura parecen situarse como mejores alternativas.

La tendencia actual se dirige hacia la evaluación del riesgo absoluto e individualizado de fractura a los 5 ó 10 años (Kanis JA, 2001a). Este nuevo acercamiento en la valoración de la osteoporosis tiene la ventaja de incorporar factores de riesgo que son parcialmente independientes de la masa ósea, como la edad, la existencia de fracturas previas por fragilidad, las caídas, la ingesta excesiva de alcohol, la terapia con GC, el tabaco o la historia familiar de fractura de cadera (Kanis JA, 2002a). También permite una toma de decisión terapéutica con un mayor grado de costo-efectividad (Kanis JA, 2002b). De entre todos los factores descritos previamente, los análisis multivariantes sugieren que la edad, los antecedentes de fractura previa por fragilidad y la DMO son los que mejor predicen las fracturas osteoporóticas (Kanis JA, 2005a).

1.2.4.2. Fracturas osteoporóticas

Las fracturas osteoporóticas son la principal consecuencia clínica de la osteoporosis. Se definen como “aquellas fracturas que acontecen de forma espontánea o como consecuencia de un traumatismo de bajo impacto, esto es el producido desde una altura máxima igual o inferior a la bipedestación”.

Aunque pueden afectar a cualquier localización del esqueleto, las más características son las fracturas vertebrales, de cadera y del extremo distal del antebrazo o Colles.

La incidencia de fracturas en la población general sigue una distribución bimodal, con sendos picos en las personas jóvenes y las de edad avanzada. En los jóvenes predominan las fracturas en la diáfisis de los huesos largos, que suelen acontecer tras traumatismos importantes y son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, aunque en la actualidad disponemos de datos que sugieren que la resistencia ósea podría tener cierta relevancia en su aparición (Goulding A, 2000). Existe un segundo pico tardío al que contribuyen de forma significativa las fracturas osteoporóticas clásicas (vertebrales, cadera y Colles). Se ha demostrado que la incidencia de fracturas aumenta de forma exponencial con la edad en ambos sexos, aunque en las mujeres el incremento es dos a tres veces mayor que en los hombres. Se ha calculado que el 40% de las mujeres y el 14% de los hombres mayores de 50 años de edad presentarán al menos una fractura a lo largo de su vida (Melton LJ 3rd, 1993).

Existen múltiples estadísticas disponibles que describen el impacto de las fracturas osteoporóticas en la sociedad. Las estimaciones provenientes de Estados Unidos cifraron en 1,5 millones las fracturas que se produjeron en 1995, de las cuales 250.000 fueron fracturas de pelvis, 250.000 afectaron a la muñeca y 750.000 se localizaron en columna vertebral (Riggs BL, 1995). Los valores de incidencia de fracturas obtenidos en el Reino Unido (van Staa TP, 2001) y en un estudio multicéntrico realizado en distintos países europeos, el estudio EPOS (EPOS, 2002), fueron similares.

En la población general española, la prevalencia e incidencia estimadas de fracturas vertebrales y de Colles (Naves M, 2000) no están alejadas de las descritas en los países de nuestro marco geográfico, con la única excepción de

los países escandinavos que tienen valores superiores (O'Neill TW, 1996). Sin embargo, la posibilidad de establecer comparaciones se ve limitada por la escasez de estudios epidemiológicos sobre estos tipos de fracturas en nuestro país. Por el contrario, la incidencia de fracturas de cadera, localización en la que se han observado diferencias geográficas importantes (Schwartz AV, 1999), ha sido objeto en España de numerosos trabajos y las tasas de incidencia halladas (Olmos J, 1992; Altadill A, 1995; Izquierdo M, 1997; Arboleya LR, 1997; Herrera A, 2006) son similares a las de otros países mediterráneos. En la Tabla 2 se reflejan los valores de incidencia de fracturas osteoporóticas estimados en nuestro país (Rapado A, 2001).

Tabla 2. Incidencia de fracturas osteoporóticas en la población general española.

Tipo de fractura	Número total de fracturas anuales	Incidencia por 100.000 habitantes-año
Vertebrales	600.000	900 - 1.800
Cadera	80.000	105 - 300
Colles	200.000	300 - 600

A escala mundial, según estimaciones del año 2000, se produjeron 9 millones de fracturas, de las cuales 1,6 millones afectaron a la cadera, 1,7 millones al antebrazo y 1,4 millones fueron fracturas vertebrales sintomáticas (Johnell O, 2006), cifras que ponen de manifiesto la magnitud del problema.

Otro dato que apoya la importancia de la osteoporosis es el riesgo que tiene una mujer mayor de 50 años de padecer una fractura a lo largo de su vida. En líneas generales, este riesgo se sitúa en torno al 40 ó 50% (Johnell O, 2005b).

Pero no menos destacable es el incremento del riesgo de sufrir nuevas fracturas una vez que se ha presentado un primer episodio (Kanis JA, 2004a), que es mayor en el año posterior a la fractura (Johnell O, 2001). Por término

medio se duplica el riesgo, aunque el aumento varía en función de la localización tanto de la fractura previa como de la futura. De este modo, una fractura vertebral incidente incrementa cuatro veces el riesgo de presentar una nueva fractura vertebral y dos veces, si se trata de la cadera o Colles. En el caso de las fracturas de Colles incidentes, se triplica el riesgo para las fracturas de la misma localización y se duplica para las vertebrales y de cadera (Klotzbuecher CM, 2000).

Si a las cifras reseñadas se añaden el aumento de la esperanza de vida, el incremento anual del 1 al 4% de la incidencia de fracturas de cadera y la duplicación del número de casos descritos en la última década (Cummings SR, 2002), de no establecer programas de prevención y tratamientos adecuados se podría alcanzar la cifra de 6,26 millones de fracturas de cadera anuales en todo el mundo en el año 2050. Sin embargo, en los últimos años, cada vez son más numerosos los autores que comunican que su incidencia no sólo no está creciendo, sino que incluso está disminuyendo (Lofman O, 2002; Hernández JL, 2006), si se ajustan los valores estimados por la edad, ya que el aumento aparente es a expensas de la población femenina de edad más avanzada.

La repercusión de las fracturas en morbilidad, mortalidad y costes económicos es considerable, con las fracturas de cadera como máximo exponente (Cooper C, 1999). En Estados Unidos su coste es de 17.000 millones de dólares anuales y en el Reino Unido, de 1.700 millones de libras esterlinas (Department of Health Advisory Group on Osteoporosis, 1994).

En España se calculó, a partir de un modelo de Markov, que 135.004 de las mujeres mayores de 50 años en 1995 pasarían a ser funcionalmente dependientes a causa de las fracturas en el tiempo que les restara de vida, lo que supondría 1.177.204 personas-años de dependencia (Cabases JM, 2000). Los costes económicos directos de la fractura de cadera en nuestro país son elevados; se sitúan alrededor de los 300 millones de euros anuales (SECOT, 2004) y experimentan un aumento notable si se añaden los indirectos.

Los principales tipos de fracturas osteoporóticas se caracterizan por presentar unos rasgos epidemiológicos distintivos y unas consecuencias con un peso relativo variable, que comentamos a continuación.

Fracturas vertebrales

Las fracturas vertebrales son las más frecuentes, aparecen en los pacientes más jóvenes y con frecuencia son asintomáticas (Cooper C, 1993a). Las principales manifestaciones clínicas son el dolor y la deformidad espinales — cifosis—, que pueden limitar de forma notable la capacidad funcional y reducir la calidad de vida de quien las padece.

Los datos relativos a la prevalencia e incidencia de las fracturas vertebrales sintomáticas en ambos sexos son escasos (Cooper C, 1992) y la mayor parte de la información se ha obtenido a partir de inferencias de los resultados de estudios epidemiológicos que han utilizado el cribado radiológico de las poblaciones (O'Neill TW, 1996). Según el criterio diagnóstico empleado, clínico o radiológico, las estimaciones de su incidencia varían notablemente.

El estudio de Cooper y cols. estimó la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas en 0,2 por 1.000 pacientes-años, con valores superiores en las mujeres que en los hombres (Cooper C, 1992). Sin embargo, las tasas de incidencia estandarizadas por edad son tan altas como del 10,7 por 1.000 en mujeres y del 5,7 por 1.000 en hombres en el estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*), donde el diagnóstico se realizó a partir de radiografías digitalizadas (O'Neill TW, 1996). Estos autores describieron una incidencia similar o superior en los hombres en el grupo de edad entre 50-64 años, que relacionaron con la mayor incidencia de traumatismos.

Por lo tanto, aunque en los estudios que han utilizado el cribado radiológico de las poblaciones se ha estimado que la incidencia de todas las deformidades vertebrales es el triple que la de la fractura de cadera, tan sólo una tercera parte de las mismas son objeto de atención médica (Cooper C, 1992; Nevitt MC, 1998) y sólo un 10 a 18% requieren ingreso hospitalario (Johnell O, 1997; Nolla JM, 2001a). Estos hechos han condicionado que la mortalidad asociada a estas fracturas haya sido menospreciada y se le haya prestado poca atención hasta fechas recientes, en general.

Los datos actuales indican la existencia de un discreto aumento de la mortalidad en los pacientes que presentan una fractura vertebral con respecto a la población general, aunque está influido por la comorbilidad. Si la fractura es sintomática, la mortalidad aumenta un 20% a los cinco años (Cooper C, 1993b) y si se trata de una fractura radiológica, el riesgo relativo de mortalidad a los dos años es de casi dos veces (Isamil AA, 1998). A diferencia de las fracturas de cadera, las vertebrales se asocian con un aumento de mortalidad a partir del año de la fractura, siendo la supervivencia a los 12 meses del 87% (van Staa TP, 2001), salvo en las fracturas que requieren ingreso hospitalario, en las que el exceso de mortalidad es más acentuado inmediatamente después del evento (Kanis JA, 2004b).

Fractura de cadera

El riesgo de presentar una fractura de cadera, para los individuos de edad superior a 50 años, oscila entre el 11 y el 18% en las mujeres y del 3 al 6% en los hombres (Melton LJ 3rd, 1993). Sin embargo, la mayor parte de este riesgo se acumula en las edades avanzadas, de tal modo que se observa un aumento del mismo desde el 0,3% a los 50 años al 8,7% a los 80 años de edad en las mujeres. El incremento correspondiente en los hombres oscila del 0,2% al 2,9% (van Staa TP, 2001). En su aparición juega un importante papel el tipo de caída y el impacto del traumatismo (Nevitt MC, 1993). Las tasas de incidencia varían sustancialmente de una población a otra, encontrándose diferencias de hasta siete veces entre los distintos países europeos (Johnell O, 1992), que sugieren la influencia de otros factores medioambientales.

Las fracturas de cadera son las principales contribuyentes a la morbi-mortalidad asociada a las fracturas osteoporóticas. Su repercusión socio-sanitaria es la mejor analizada debido a que son fracturas más graves y casi siempre conllevan la necesidad de ingreso hospitalario.

El 30 al 50% de los sujetos que las padecen no son capaces de deambular de forma independiente tras la fractura y precisan cuidadores o vivir en residencias (Johnell O, 2005b), siendo la edad un condicionante primordial de incapacidad (Chrischilles EA, 1991).

Según los datos de la *General Practice Research Database* (GPRD), que incluye al 6% de la población del Reino Unido, la supervivencia tras 12 meses de una fractura de cadera es del 63% para los hombres y del 75% para las mujeres, lo que supone un aumento de la mortalidad de hasta cuatro veces (van Staa TP, 2001). La mortalidad es mayor en el periodo inmediato a la fractura, sobre todo en los tres primeros meses y disminuye gradualmente con el tiempo, aunque es superior a la de la población general durante 8 años (Alegre-López J, 2005). La mortalidad después de una fractura de cadera es superior en los hombres que en las mujeres y también se relaciona de forma directa con el estado funcional previo a la fractura, la edad y la existencia de procesos comórbidos.

Fracturas de Colles

Las fracturas de Colles son consideradas de menor gravedad. No parecen aumentar la mortalidad y condicionan una menor morbilidad, aunque no es desdeñable el 30% de complicaciones que presentan, entre las que destacan el dolor crónico, la impotencia funcional y la distrofia simpático refleja. Suelen ser la primera manifestación clínica de la osteoporosis en mujeres perimenopáusicas, con un aumento lineal de su incidencia hasta los 65 años, para estabilizarse posteriormente (Kanis JA, 1992). Los datos de la GPRD indican que el riesgo de fractura de muñeca durante la vida de una mujer disminuye del 17% a los 50 años al 10% a los 70 años. En los hombres la incidencia es baja y tampoco aumenta con la edad (van Staa TP, 2001).

1.2.5. Seguimiento y tratamiento de la osteoporosis

Los datos previamente expuestos destacan la importancia de diagnosticar la osteoporosis de forma adecuada e instaurar una acción terapéutica con eficacia demostrada.

Debido a la elevada prevalencia de la osteoporosis en la población, la limitación de la disponibilidad de los recursos técnicos para la determinación de la DMO y la existencia de unos recursos económicos finitos, se aboga por indicar la

medición de la DMO únicamente a los pacientes con factores de riesgo elevados de osteoporosis (Solomon DH, 2000).

En el campo del tratamiento de la osteoporosis se han producido notables avances. En la actualidad disponemos de fármacos que han demostrado su eficacia para evitar la aparición de fracturas y reducir su morbi-mortalidad, tanto en ensayos clínicos como en meta-análisis (Cohen S, 1999; Reid DM, 2000). Por otro lado, el creciente y fructífero desarrollo del conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha permitido la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas altamente prometedoras, algunas de implantación reciente en la práctica clínica, como los análogos de PTH—teriparatida— (Neer RM, 2001), y otras en fase de investigación, como un antagonista del RANKL—denosumab— (Lewiecki EM, 2007).

La implantación de políticas de costo-eficacia ha impulsado el desarrollo de guías de práctica clínica que recomiendan valorar la necesidad de instaurar el tratamiento farmacológico de forma individualizada en cada paciente, en función no sólo de los niveles de la DMO, sino también de la presencia o ausencia de un conjunto de factores de riesgo de fractura clínicos entre los que destacan: el IMC bajo, el antecedente de fracturas previas por fragilidad con posterioridad a los 50 años, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, el consumo de tabaco o alcohol, la terapia glucocorticoidea y la artritis reumatoide (Kanis JA, 2007).

1.2.6. Osteoporosis inducida por glucocorticoides

La osteoporosis inducida por glucocorticoides constituye la forma más importante de osteoporosis secundaria. Los GC ejercen un efecto osteopenizante mediante un mecanismo de acción complejo: inhiben la absorción del calcio en el intestino, inhiben la hormona liberadora de gonadotropinas, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y las hormonas gonadales (Formiga F, 1997). Así mismo, disminuyen la reabsorción tubular del calcio y actúan directamente sobre las tres estirpes celulares del tejido óseo (Gronowicz GA, 1995).

Los glucocorticoides originan un descenso de la formación ósea y del espesor trabecular a través de múltiples acciones. El efecto principal lo ejercen sobre los osteoblastos y osteocitos. No sólo inhiben la replicación, diferenciación y maduración de los osteoblastos, sino que además interfieren con la función de estos y de los osteocitos y disminuyen la supervivencia de estos últimos mediante un aumento de su apoptosis (Weinstein RS, 1998). Todo ello ocasiona una disminución de la formación ósea, principal mecanismo patogénico de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Adicionalmente, estimulan la resorción ósea mediante un incremento de la osteoclastogénesis. Estos mecanismos se completan con los efectos indirectos mediados por factores de crecimiento presentes en el microambiente del hueso (Canalis E, 2007).

Los datos obtenidos en estudios epidemiológicos indican que los GC inducen una pérdida de masa ósea rápida e incrementan el riesgo de fracturas (van Staa TP, 2002). Las estimaciones cifran un aumento del riesgo de dos veces para las fracturas periféricas, como cadera (Cooper C, 1995; Hooyman JR, 1984; van Staa TP, 2000), Colles o húmero, y aún mayor para las vertebrales, de hasta seis veces (van Staa TP, 2003). Se calcula que entre un 30 y un 50% de los pacientes que reciben tratamiento crónico con GC presentará fracturas, especialmente en localizaciones con predominio de hueso trabecular, como las vértebras o el cuello femoral (van Staa TP, 2002; Angeli A, 2006).

El aumento de riesgo de fractura aparece de forma rápida, con incrementos de hasta el 54% para las fracturas no vertebrales desde el primer año de tratamiento (van Staa TP, 2000). Así mismo, su disminución también tiene lugar rápidamente desde el momento en que se suspende la terapia.

La incidencia de fracturas condicionada por la terapia con GC depende de la dosis empleada. Aunque algunos estudios de pequeño tamaño muestral han apuntado la importancia de la dosis acumulada de GC (Walsh LJ, 2001), los trabajos poblacionales extensos y los estudios prospectivos han demostrado que la dosis diaria de GC predice mejor el riesgo de fractura que la acumulada (van Staa TP, 2000; van Staa TP, 2003). Otros autores han demostrado el efecto de la duración del tratamiento sobre el riesgo de fracturas. Su utilización por periodos superiores a 3 meses comporta incrementos del riesgo de

fracturas de cadera y columna de 7 y 17 veces, respectivamente (Steinbuch M, 2004).

En la osteoporosis inducida por glucocorticoides no se ha podido establecer una relación directa entre la DMO y el riesgo de fractura, como sí ocurre en mujeres postmenopáusicas de la población general (Kanis JA, 2004a). Este hecho es de especial relevancia a la hora de tomar decisiones con respecto al tratamiento, ya que las fracturas pueden aparecer con frecuencia aunque el paciente parta de valores altos de DMO (Luengo M, 1991; Peel NF, 1995; van Staa TP, 2003). Ante este hallazgo, algunos investigadores cuestionan la validez de los puntos de corte establecidos por las categorías diagnósticas de osteoporosis de la OMS, incluso en los pacientes que no reciben GC, y abogan por la utilización de algoritmos que incluyan marcadores de riesgo de fractura clínicos. Ante este hallazgo, algunos investigadores cuestionan la validez de los puntos de corte establecidos por las categorías diagnósticas de osteoporosis de la OMS en estos pacientes y las principales guías de práctica clínica recomiendan añadir tratamiento frente a la osteoporosis con cifras de T-score superiores a las de la osteoporosis no inducida por GC (Compston J, 2004). Sin embargo, no existe todavía ningún protocolo que sea universalmente aceptado.

Las razones de la existencia en la osteoporosis inducida por glucocorticoides de un incremento del riesgo de fractura con independencia de la DMO son múltiples. Destaca la disminución de la resistencia ósea debida a la alteración de su microarquitectura —disminución en el grosor, número y conectividad de las trabéculas—. Se ha propuesto como hipótesis que la apoptosis del osteocito pudiera ser uno de los mecanismos responsables del rápido incremento del riesgo de fracturas (Manolagas SC, 2000), al comprometer la detección de la aparición de microfracturas e impedir la transmisión de señales que conduzcan a su reparación (Weinstein RS, 1998; Weinstein RS, 2002). La disminución de la formación de osteoblastos, consecuencia de la terapia con GC, reduciría aún más la capacidad de reparación (Weinstein RS, 1998). Otras explicaciones barajadas serían el efecto catabólico de los GC sobre el músculo, que condiciona debilidad y aumenta el riesgo de caídas, y los factores relacionados con la patología subyacente que es objeto de la terapia con GC.

Como se va a poder ver a continuación, las enfermedades crónicas como la AR suponen por sí mismas un factor de riesgo de fracturas osteoporóticas (van Staa TP, 2006).

1.3. La osteoporosis en la artritis reumatoide

La evidencia científica de los últimos años ha demostrado que los pacientes con AR presentan una menor masa ósea que la población general y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, hasta el punto que un reciente metaanálisis propone incluir a la AR entre los factores predictivos de osteoporosis y fracturas (Kanis JA, 2007).

La etiopatogenia de la osteoporosis en la AR es, como no podría ser de otra manera, multifactorial. Aparte de la edad, el sexo o la carga genética, son importantes otros factores, como el IMC o el tratamiento con GC —cuyas consecuencias y mecanismos se han detallado previamente—, pero además se han identificado factores propios de la enfermedad, como la actividad, la duración de la AR y el estado funcional, que van a tener un papel relevante.

Al efecto nocivo del fenómeno inflamatorio hay que añadir el de la disminución de la movilidad, o la mayor propensión a las caídas, las alteraciones hormonales, el déficit de la vitamina D y, como ya se ha comentado, la terapia con glucocorticoides (Haugeberg G, 2002a; Sinigaglia L, 2000; Aguado P, 2000; Forslind K, 2003; di Munno O, 2004). Estos fármacos, a dosis medias o altas, tienen un efecto osteopenizante e incrementan el riesgo de fracturas de forma relevante. Sin embargo, se ha argumentado que su utilización a dosis bajas puede presentar un potencial efecto beneficioso sobre el tejido óseo al disminuir la actividad inflamatoria de la AR (van Everdingen AA, 2002; Svensson B, 2005; Jacobs JW, 2006). Otros autores apuntan que su utilización prolongada podría ser un marcador de gravedad de la AR, más que un factor de riesgo en sí mismo (Sambrook PN, 2000).

La constatación del notable impacto —en términos de reducción de la calidad de vida y de carga socio-económica— que la osteoporosis puede tener sobre la ya complicada salud de los pacientes con AR, así como los crecientes recursos terapéuticos disponibles para evitar la aparición de fracturas, han despertado un mayor interés por parte de los profesionales que atienden a los pacientes

con AR. La osteoporosis generalizada y las fracturas osteoporóticas representan una de las complicaciones más frecuentes que aparecen en los pacientes con AR, hasta el punto que algunos autores propugnan que sea reconocida como una manifestación extraarticular de la enfermedad (Laan RF, 1992a). A pesar de ello, y a diferencia de las manifestaciones extraarticulares clásicas o de otras comorbilidades, como las complicaciones cardiovasculares, infecciosas o neoplásicas, que se consideran de forma sistemática, la osteoporosis queda relegada a un segundo plano. La osteoporosis todavía no se contempla suficientemente en las guías para el seguimiento y manejo de la AR (GUIPCAR, 2007) ni tampoco se instauran plenamente las medidas recomendadas para su prevención o tratamiento adecuados (Solomon DH, 2006).

Estudios recientes han revelado que los pacientes con AR tratados con GC orales no son sometidos a evaluaciones rutinarias de la DMO y han puesto de manifiesto que la densitometría ósea se solicita, tan sólo, en el 23% de los casos. Los datos relativos a la prescripción de fármacos para prevenir la pérdida de masa ósea en dicho contexto, sin considerar el calcio y la vitamina D, se encuentran alejados de lo deseable, ya que se utilizan sólo en el 42% de los casos en que estarían indicados (Solomon DH, 2002). Ésto refleja la persistencia de una apreciación insuficiente de la importancia del problema por gran parte de los médicos.

1.3.1. Patogénesis de la osteoporosis en la AR

Los recientes avances producidos en el conocimiento de la relación entre la inflamación y la osteoporosis parecen confirmar la hipótesis de que los osteoclastos son las células causantes de los tres tipos de lesiones óseas que acontecen en la AR.

En el campo experimental, los estudios realizados en modelos animales y pacientes con AR señalan como efector final de las alteraciones de la regulación de la biología ósea al sistema del RANK/RANKL/OPG, que ya se ha explicado en detalle en relación con la patogenia de la osteoporosis.

En el ámbito clínico, los estudios longitudinales han revelado que la osteoporosis generalizada en la AR suele ocurrir de forma predominante en las fases iniciales de la enfermedad, que se relaciona con los niveles de los reactantes de fase aguda y que también se asocia con la gravedad de las lesiones articulares. Recientemente, estudios preliminares acerca del efecto de las terapias biológicas sobre el hueso han arrojado resultados esperanzadores que apoyan el papel crítico de la abolición de la actividad inflamatoria para la prevención de la osteoporosis en los pacientes con AR y la evidencia acumulada avala que las citocinas responsables de la patología sinovial son los agentes causantes de las manifestaciones extraarticulares, incluida la pérdida de masa ósea.

Las lesiones esqueléticas son el distintivo de la AR y se clasifican en tres tipos que difieren en su localización: a) las erosiones óseas, que afectan el hueso subcondral en los márgenes articulares; b) la osteopenia yuxtaarticular, adyacente a las articulaciones inflamadas; y c) la osteoporosis generalizada, que afecta al esqueleto axial y apendicular (Deodhar AA, 1996). Aunque estas tres formas de pérdida ósea comparten algunos rasgos característicos, los análisis histomorfométricos e histopatológicos del tejido óseo obtenido a partir de cada una de dichas localizaciones sugerían la implicación de mecanismos diferentes en su patogénesis (Goldring SR, 2000). Con independencia de la patogenia, en los tres patrones de pérdida ósea subyace un desequilibrio entre las tasas absolutas de resorción y de formación óseas y su aparición parece depender principalmente de la persistencia de la inflamación. De hecho, descubrimientos recientes señalan la posibilidad de que compartan, al menos en parte, un nexo patogénico común, en el que el sistema RANK/RANKL/OPG desempeñaría un papel esencial (Hofbauer LC, 2004; Vega D, 2007).

Se han seguido diferentes acercamientos para dilucidar los mecanismos responsables de la osteoporosis generalizada asociada a la AR. La evaluación histomorfométrica de las biopsias óseas de pacientes que no habían recibido terapia con GC mostró que la osteoporosis se relacionaba con una reducción de la formación ósea (Mellish RW, 1987; Compston JE, 1994). Por el contrario, el análisis de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, mediante la determinación del patrón de excreción urinaria de piridinolinas y

desoxipiridinolinas, señaló como mecanismo primario responsable al aumento de la resorción ósea (Black D, 1989; Sinigaglia L, 1995). En estos estudios, se apreció un incremento significativo en la excreción urinaria de ambos marcadores de resorción ósea en los pacientes con enfermedad activa que perdieron masa ósea de forma acelerada (Gough AK, 1994a).

La discrepancia entre los hallazgos histomorfométricos y el análisis de los marcadores de resorción podría estar relacionada, al menos en parte, con el estadio de la enfermedad y su grado de actividad en el momento de la valoración. En apoyo de esta hipótesis, los estudios de Gough y cols. (Gough AK, 1998) revelaron la influencia del grado de actividad de la enfermedad sobre los índices del remodelado óseo. Mostraron la elevada correlación existente entre los valores de la PCR y los niveles de los marcadores urinarios de resorción, mientras que los índices de formación —fosfatasa alcalina sérica y propéptido carboxiterminal del procolágeno I— no se suprimieron de forma significativa. Estos hallazgos sugieren que la pérdida ósea acelerada que acontece en los primeros años de la enfermedad de los pacientes con AR activa se debe a la activación osteoclástica y que la supresión de la formación ósea es un fenómeno marginal (Gough AK, 1998). Fortaleciendo esta hipótesis, se ha publicado en un estudio reciente que el incremento de los niveles de CTX-I, un marcador de la degradación del colágeno tipo I en el hueso, en pacientes con AR de muy reciente comienzo sin daño radiográfico en la visita inicial era un factor predictivo importante —con un riesgo relativo de 15— de lesión articular a cuatro años (Garnero P, 2002).

Estudios básicos y clínicos recientes han constatado la existencia de una relación entre el sistema RANK/RANKL/OPG y la pérdida ósea tanto local como sistémica en la AR. El ambiente inflamatorio sistémico estimula la resorción ósea a través de las células inmunes (linfocitos T y B y macrófagos), las citocinas (IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, TNF- α) y las quimiocinas. Se ha demostrado que las células T expresan niveles elevados de RANKL (Anderson DM, 1997; Wong BR, 1997), a través del cual modulan las funciones de las células dendríticas y activan de forma directa a los osteoclastos (Kong YY, 1999a). Además, se ha encontrado una sobre-expresión del ácido ribonucleico

mensajero (m-RNA) del RANKL en el tejido sinovial del área de resorción ósea (Shigeyama Y, 2000).

Los modelos animales de AR han permitido conocer la regulación diferencial de las citocinas sobre el sistema RANKL/OPG (Kong YY, 1999b; Lubberts E, 2003). Mientras que la IL-1, IL-7 y IL-17 aumentan la razón RANKL/OPG estimulando la resorción ósea, la IL-4 inhibe a la IL-17 y al RANKL. En modelos de artritis mediados por células T en ratas —la artritis por adyuvante— se ha podido prevenir la destrucción ósea mediante el bloqueo del RANKL con tratamiento con OPG, aunque el proceso inflamatorio persistiera inalterado (Kong YY, 1999a). La combinación de la terapia de bloqueo del RANKL con el neutralización de la IL-1 o del TNF- α ha conseguido suprimir tanto la pérdida ósea como la inflamación, introduciendo la posibilidad de estrategias terapéuticas de bloqueo secuencial o combinado de citocinas y RANKL (Zwerina J, 2004).

El TNF- α es una de las principales citocinas implicadas en la patogenia de la AR y ha sido señalado como uno de los agentes patogénicos responsables de la osteoporosis en estos pacientes, a partir de los datos obtenidos tanto de estudios experimentales realizados en modelos murinos e *in vitro*, como en series de pacientes sometidos a tratamiento con agentes antagonistas del TNF- α (a-TNF).

En los modelos murinos de osteoporosis generalizada por déficit estrogénico obtenidos mediante ovariectomía, el TNF- α ha demostrado ser un mediador del aumento de la resorción ósea (Kimble RB, 1997). En esta misma línea, en modelos de ratones transgénicos que expresan receptores solubles del TNF- α , su bloqueo les protege de la pérdida de masa ósea relacionada con el déficit estrogénico (Ammann P, 1997). Experimentos *in vitro* indican que el TNF- α también puede inducir la osteoclastogénesis a través de la estimulación de los macrófagos expuestos a RANKL (Lam J, 2000). A las propiedades osteoclastogénicas previamente descritas, el TNF- α añade su potente capacidad inhibidora de la formación ósea (Bertolini DR, 1986), al inhibir la señalización Wnt, que constituye una ruta esencial en la osteoblastogénesis (Polzer K, 2008).

Los datos reseñados previamente han sido el punto de partida de algunos estudios realizados en series de pacientes con AR a los que se les administraba tratamiento con antagonistas del TNF. Los primeros estudios longitudinales, realizados en sujetos en terapia con infliximab, documentaron un efecto positivo en los marcadores de resorción (Ostaneck L, 2004; Lange U, 2005; Serio B, 2006) y de formación ósea (Lange U, 2005; Serio B, 2006). También mostraron un incremento en la DMO de cadera y columna lumbar (Lange U, 2005; Serio B, 2006). Sin embargo, estos estudios iniciales tenían limitaciones importantes, entre las que destacan el escaso número de pacientes incluidos y la ausencia de un grupo control. Estudios más recientes, con mayor tamaño muestral, han corroborado los efectos beneficiosos del bloqueo del TNF- α , tanto en los marcadores de resorción ósea, como en la supresión de las pérdidas de masa ósea en columna lumbar y en cadera (Vis M, 2006; Chopin F, 2008) frente a un grupo control histórico de AR tratadas con metotrexato, curiosamente incluso en pacientes que no responden al infliximab (Marotte H, 2007).

Recientemente, se ha confirmado la relación entre la pérdida de masa ósea, el TNF- α y el sistema RANKL/OPG en estudios clínicos de pacientes con AR. Se han detectado niveles séricos elevados de RANKL soluble y OPG en pacientes con AR, que se normalizaron tras la terapia con a-TNF (Ziolkowska M, 2002). También se ha encontrado una disminución del cociente RANKL/OPG tras la terapia con a-TNF, a expensas de una reducción del RANKL, manteniéndose cifras estables de OPG. Además del TNF- α , se ha estudiado el efecto de otras citocinas proinflamatorias sobre el remodelado óseo. La IL-1 parece mediar la acción osteoclastogénica inducida por el TNF- α (Wei S, 2005) y la IL-8 produce un remodelado óseo patológico, de forma directa o a través de la IL-6 (Rothe L, 1998; Rifas L, 1999).

1.3.2. Epidemiología de la osteoporosis en la AR

La magnitud de la osteoporosis generalizada en la AR es difícil de valorar. Los datos existentes provienen de estudios transversales que han demostrado una elevada prevalencia de osteoporosis diagnosticada por densitometría ósea, tanto axial como periférica, en estos pacientes. Sin embargo, las

comparaciones entre los diferentes estudios se han de establecer con cautela debido a la diversidad en los criterios de inclusión de pacientes y en las técnicas y áreas de medición de la DMO.

Los estudios sobre prevalencia e incidencia de fracturas osteoporóticas en la AR son aún escasos, especialmente en relación con las fracturas periféricas aparte de la cadera y se caracterizan por la gran heterogeneidad de las poblaciones analizadas.

1.3.2.1. Osteoporosis por criterios densitométricos

La primera revisión extensa se publicó en 1996 y se apoyó sobre el análisis de 10 estudios transversales que tenían muestras inferiores a 100 pacientes cada uno. La principal limitación para la comparación entre estudios y agrupamiento de los resultados fue que cada estudio había empleado diferentes técnicas de determinación de la DMO, entre las que se incluían la densitometría fotónica simple o dual y la tomografía computarizada cuantitativa (TCC). La conclusión principal del estudio fue que los pacientes con AR tenían menor masa ósea en el esqueleto axial y periférico que los controles sanos (Verhoeven AC, 1997).

En los últimos años, un número creciente de estudios, con mayor tamaño muestral y en los que la técnica de medición de masa ósea empleada fue la DXA, han demostrado que la DMO de los pacientes con AR es inferior a la de la población sana, tanto en mujeres (Haugeberg G, 2000a; Nolla JM, 2000; Kroot EJ, 2001) como en hombres (Mateo L, 1995; Haugeberg G, 2000b; Haugeberg G, 2002a; Lodder MC, 2004; Nolla JM, 2006), describiéndose una frecuencia de osteoporosis en la AR dos veces superior a la observada en la población de referencia (Haugeberg G, 2000a y 2000b).

Las diferencias entre estudios en las estimaciones de la prevalencia de osteoporosis en la AR se deben en gran parte a la fuente y las características de las poblaciones estudiadas, que en muchas ocasiones están constituidas exclusivamente por mujeres.

Muchos trabajos se basan en la descripción de pacientes derivados para examen densitométrico. Entre estos, destaca un estudio multicéntrico italiano sobre una muestra de 925 mujeres con AR, en su mayoría postmenopáusicas

(73%), que encontró una prevalencia de osteoporosis del 29% en columna lumbar y del 36% en cuello femoral (Sinigaglia L, 2000).

Entre los estudios transversales de origen poblacional, se resaltan las investigaciones de Haugeberg y cols. en Noruega, que reclutaron 194 mujeres con AR de 20 a 70 años de edad, representativas de un amplio espectro de la enfermedad. La prevalencia de osteoporosis encontrada en columna lumbar (17%) y en cuello femoral (15%) fue menor que en los estudios de población derivada para densitometría, pero alcanzó valores similares en el subgrupo de mujeres de mayor edad (60 a 70 años), con cifras del 32% y del 29% en columna lumbar y cuello femoral, respectivamente (Haugeberg G, 2000a).

Los datos sobre la prevalencia de osteoporosis en los hombres con AR son escasos, pero coinciden en demostrar una frecuencia mucho menor que en las mujeres. La mayoría de los estudios transversales reclutaron pequeñas muestras de pacientes que habían sido derivados para examen densitométrico. Stafford y cols. comunicaron una prevalencia de osteoporosis del 19% en la región lumbar y del 29% en el cuello femoral en 50 pacientes varones, de edad media avanzada y AR de larga duración (Stafford L, 2000). Posteriormente, Tengstrand y cols. encontraron una prevalencia inferior, del 10 al 13%, al analizar la existencia de osteoporosis en cualquiera de las dos localizaciones en una muestra que incluyó 104 hombres con AR, aunque las cifras aumentaron al 42% en el subgrupo de pacientes de edad entre 60 y 69 años (Tengstrand B, 2002). Sin embargo, la investigación de mayor calidad metodológica fue la publicada por Haugeberg y cols., a partir de un estudio de base poblacional que evaluó la frecuencia global de tener una DMO reducida, definida como una puntuación ≤ -1 DE por debajo de la media de los controles, en 94 varones con AR (Haugeberg G, 2000b). Las cifras de prevalencia de osteoporosis que estimaron con esta definición fueron de 31% en columna lumbar, 31% en el cuello femoral y 33% en cadera total. Desafortunadamente Haugeberg y cols. no publicaron las cifras para la definición habitual de osteoporosis.

Los estudios prospectivos han demostrado que en los pacientes con AR, de ambos sexos, se produce una pérdida de la DMO a lo largo del tiempo. Se ha calculado que la reducción media de la DMO en dos años, en pacientes que

reciben una asistencia médica convencional, es del orden del 0,3% en la medición lumbar y del 0,8% en la de cadera total (Haugeberg G, 2002a). Así mismo, los estudios longitudinales de pacientes con ARC coinciden en que dicha pérdida acontece de forma precoz. En este sentido, un estudio de 67 pacientes con AR de menos de 5 años de evolución que no habían recibido terapia glucocorticoidea, encontró que la pérdida de masa ósea en el cuello femoral, comparada con la esperada en controles, a los seis meses del inicio de la enfermedad es mayor que al año de evolución (Shenstone BD, 1994).

Los análisis multivariantes de los estudios transversales de osteoporosis en la AR han permitido identificar una serie de factores, tanto sociodemográficos como relacionados con la propia enfermedad, que ejercen una influencia determinante sobre la masa ósea en la AR. Por otro lado, los estudios longitudinales han aportado información adicional, de especial relevancia en el caso de las variables dependientes del tiempo, sobre el efecto de otras variables y sobre las relaciones entre variables.

La edad, el peso corporal o el IMC, el estado funcional, la actividad y la duración de la AR, la postmenopausia y el tratamiento con GC han sido señalados como los factores predictivos más importantes de la DMO y de la osteoporosis, tanto en columna lumbar como en cuello femoral, en mujeres con AR (Sinigaglia L, 2000; Haugeberg G, 2000a; Sambrook PN, 2000; Lodder MC, 2004).

La actividad física, incluso si se calcula mediante la utilización de medidas subrogadas diferentes al HAQ, como pueden ser el índice de actividad de Framingham (Sambrook PN, 1987) o la función muscular (Madsen OR, 2002), presenta una correlación demostrada con la DMO en cuello femoral. Se ha observado que las mujeres con AR y una DMO baja en cuello femoral (T-score <-1) tienen un 20% menos de fuerza en el cuádriceps que las que tienen una DMO normal (Madsen OR, 2002). En la misma línea, los programas de fortalecimiento muscular han demostrado mejorar la DMO de los pacientes con AR, lo que subraya la importancia de la actividad física para prevenir la pérdida de masa ósea en esta enfermedad (Hakkinen A, 2001).

Sin embargo, en los pacientes varones con AR, los análisis multivariantes no han conseguido poner de manifiesto asociaciones estadísticamente significativas entre las variables demográficas o las relacionadas con la enfermedad y la reducción de la DMO (Haugeberg G, 2000b). Tampoco se ha encontrado asociación con los niveles séricos de testosterona (Stafford L, 2000; Tengstrand B, 2002), por lo que, en consonancia con lo que ocurre en la osteoporosis del varón en general, las lagunas de conocimiento de la osteoporosis en hombres con AR son muchas.

El papel que juegan los tratamientos empleados en la AR, GC y FAME, como determinantes de la DMO y la osteoporosis ha sido abordado en la mayoría de los estudios transversales, si bien se ha puesto especial énfasis en investigar el efecto de la terapia con GC orales a dosis bajas.

El efecto perjudicial de los GC sobre el tejido óseo es incuestionable, especialmente cuando se administran a dosis medias o altas, como ya se ha tratado en el capítulo correspondiente. Sin embargo, sigue abierto el debate sobre su potencial efecto beneficioso en la AR cuando se utilizan a dosis bajas y por cortos periodos de tiempo, en tanto que su uso contribuye a disminuir la actividad de la enfermedad de base (Gough AK, 1994b).

Esta hipótesis se apoya en los resultados arrojados por algunos estudios transversales que no encontraron diferencias en los valores de DMO ni en el incremento del riesgo de osteoporosis entre los pacientes con AR que habían recibido prednisona a dosis bajas y los que no la habían recibido (Sambrook PN, 1986; Leboff MS, 1991; Shibuya K, 2002). Entre los más recientes destaca el de Lodder y cols. que llegó a la misma conclusión en un estudio que incluyó una población de 373 individuos con AR, constituida por hombres y mujeres (Lodder MC, 2004). Otros autores han confirmado estos resultados usando técnicas de medición con ultrasonidos (Sambrook PN, 2001). Además, los estudios tranversales realizados en hombres con AR no han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el uso de GC y la DMO.

Sin embargo, la balanza de la evidencia se inclina a favor del efecto pernicioso de los GC sobre el hueso. Se han encontrado reducciones de la DMO de la columna vertebral del 31% en el hueso trabecular y del 37% en el cortical en

los pacientes con AR que recibían GC con respecto a los que no los habían recibido (Laan RF, 1992b). Otros trabajos han demostrado que la dosis acumulada de GC confiere un incremento del riesgo de disminución de la DMO y que el tratamiento actual con GC, incluso a dosis de 5 mg diarios de prednisona o equivalentes, aumenta un 50% el riesgo de osteoporosis (Hall GM, 1993; Sinigaglia L, 2000). En esta línea, el estudio de Haugeberg y cols. señala que la terapia actual con GC predice mejor una DMO reducida a nivel lumbar y femoral que la utilización de GC en alguna ocasión (Haugeberg G, 2000a). Estos autores encontraron una prevalencia creciente de osteoporosis en columna lumbar en función de que los pacientes no hubieran recibido nunca GC (9%), se les hubieran administrado en alguna ocasión (10%) o los estuvieran utilizando en el momento del estudio (27%).

Los estudios longitudinales a corto plazo, y sus meta-análisis, ponen de manifiesto que el efecto osteopenizante de los GC es muy elevado en las primeras semanas de utilización y que no queda claro si la pérdida rápida se mantiene o no en el tiempo en los pacientes con AR (Verhoeven AC, 1997; van Staa TP, 2002). Se ha estimado que incrementan el riesgo de pérdida de DMO cerca de tres veces en la columna lumbar (OR 2,7) y en la cadera total (OR 2,6) y que la pérdida de masa ósea es mayor en los pacientes jóvenes, ancianos y mujeres postmenopáusicas. También se ha comprobado que la terapia glucocorticoidea incrementa dos veces el riesgo de fracturas periféricas y cinco el de fracturas vertebrales (Cooper C, 1995; Lems WF, 1997), si bien los agentes antirresortivos —THS, calcitonina y bifosfonatos— han demostrado un efecto protector en columna y cadera (OR 0,43) (Haugeberg G, 2002a).

Entre los FAME, se ha postulado la posibilidad de que el metotrexato pudiera ejercer un efecto deletéreo sobre la masa ósea. Esta hipótesis no se ha visto confirmada en un reciente estudio transversal realizado en 731 mujeres con AR que recibían terapia con este agente (di Munno O, 2004).

También se ha descrito que la actividad de la enfermedad ejerce un efecto perjudicial sobre la masa ósea. En un estudio realizado en 148 pacientes con ARC demostraron que los niveles de PCR elevados de forma persistente eran el factor que mejor predecía la DMO a los dos años del inicio de la AR y que la supresión de la actividad de la AR conducía a la estabilización de la pérdida

ósea (Gough AK, 1994b). En este estudio, el uso actual de GC a dosis bajas no se asoció con una reducción de la DMO, lo que se atribuyó al efecto compensador de la disminución de la actividad de la AR.

El daño estructural al que conduce la AR, en ausencia de un control adecuado de su actividad, se ha asociado a la reducción de la DMO en varios estudios. La presencia de erosiones y de un índice de Larsen elevado en manos y pies se han asociado con una elevada prevalencia de osteoporosis en columna lumbar y cadera y con una DMO baja, tanto en hombres como en mujeres (Sambrook PN, 2000; Tengstrand B, 2002; Forsblad d'Elia H, 2003; Lodder MC, 2004). En un estudio prospectivo realizado en 134 mujeres con ARC se encontró una correlación significativa entre la DMO y los índices de Larsen al inicio y tras dos años de enfermedad (Forslind K, 2003). Estos hallazgos sugieren un mecanismo fisiopatogénico común para la osteoporosis local y la generalizada en la AR.

1.3.2.2. Fracturas osteoporóticas

A los datos existentes sobre la osteoporosis generalizada, hay que añadir que la evidencia acumulada hasta la fecha indica que la reducción de la DMO se asocia con un incremento del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (Hooyman JR, 1984; Spector TD, 1993; Cooper C, 1995; Peel NF, 1995; Huusko TM, 2001; Orstavik RE, 2004a; Orstavik RE, 2004b).

El primer estudio de base poblacional se publicó hace más de 20 años y encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de fracturas pélvicas y de femur, de hasta dos veces superior al riesgo de los controles sin AR, aunque no pudo estudiar adecuadamente el riesgo de fracturas vertebrales (Hooyman JR, 1984). Estudios morfométricos posteriores realizados en mujeres postmenopáusicas con AR pusieron de manifiesto un incremento importante del riesgo de fractura vertebral frente a la población general, particularmente entre los 50 y los 59 años de edad (OR 6,2) (Peel NF, 1995) y en los pacientes con deformidades múltiples (OR 2,6) o con AR moderadas o graves (OR 2) (Orstavik RE, 2004a).

La fractura de cadera en la AR ha sido objeto de análisis en varios estudios de origen poblacional. Se han publicado aumentos del riesgo frente a la población de referencia, ajustados por edad y sexo, de 2 a 3 veces, que además se correlacionan con el grado de deterioro funcional de la AR (Cooper C, 1995; Huusko TM, 2001). Recientemente, un estudio transversal de casos y controles que incluyó 249 pacientes con AR encontró una OR de 9 para la fractura de cadera, recogida por entrevista al paciente (Orstavik RE, 2004b).

Los determinantes independientes de las fracturas en la AR han sido analizados en estudios transversales y longitudinales y son básicamente los mismos que para la DMO. Un estudio prospectivo extenso que siguió a 1.100 pacientes de ambos sexos con AR durante una media de 8 años identificó como factores asociados a las fracturas: la edad, la duración de la terapia con GC, el diagnóstico previo de osteoporosis, un alto índice de discapacidad y una baja actividad física (Michel BA, 1993). Estudios transversales de las deformidades vertebrales en la AR han arrojado pruebas de la asociación con la edad, una duración de la terapia glucocorticoidea superior a un año, la existencia de antecedentes de fracturas no vertebrales, una DMO baja en cadera total (Orstavik RE, 2003) y con cada punto de aumento del HAQ —con incrementos del riesgo de fractura vertebral de hasta el 70%— (Sinigaglia L, 2000).

La actividad de la AR se ha perfilado como un factor de riesgo independiente de fractura en estos pacientes. El análisis de regresión múltiple de un estudio multicéntrico europeo de 150 mujeres con AR de larga evolución puso de manifiesto que el índice de Larsen se asociaba de forma significativa con las fracturas, tras ajustar por el centro, la edad, el IMC y la DMO (Lodder MC, 2003). El peso del efecto nocivo de la AR sobre el hueso se ha confirmado en un meta-análisis reciente que ha demostrado que los pacientes con AR tienen un riesgo relativo de fractura osteoporótica de 1,6 [IC 95%: 1,2-2,0] respecto a la población sana, riesgo que se mantiene significativo tras ajustar por el uso de GC (Kanis JA, 2007).

El riesgo asociado a la predisposición a las caídas de estos pacientes ha sido abordado en pocos trabajos de investigación. Se ha descrito que se asocia con el grado de pérdida de la capacidad funcional y el NAD (Kaz H, 2004). También

se han identificado factores predictivos del miedo a las caídas, asociados de forma significativa con ellas, entre los que destacan la intensidad del dolor, el estado funcional y el número de procesos comórbidos (Jamison M, 2003).

1.3.3. Seguimiento y tratamiento

Dada la magnitud del problema de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas en los pacientes con AR, junto con la existencia de medidas de prevención eficaces, se ha invertido un gran esfuerzo en el desarrollo de algoritmos clínicos que permitan identificar a los individuos de alto riesgo con dos objetivos: a) seleccionar los sujetos a los que determinar la DMO mediante la realización de un estudio densitométrico y b) definir un dintel de tratamiento.

Algunos autores recomiendan la realización de estudios densitométricos a los pacientes con AR con una edad avanzada, una actividad de moderada a grave o una pérdida de la capacidad funcional acentuada (Lems WF, 1998). Haugeberg y cols. han propuesto cinco criterios de fácil aplicación para la práctica clínica diaria: 1) edad superior a 50 años, 2) peso corporal inferior a 60 kg, 3) actividad de la AR, medida por los niveles de VSG y de PCR, elevada, 4) grado de inmovilidad, definida como un nivel de HAQ $\geq 1,250$ y 6) la utilización de GC en algún momento a lo largo de la evolución de la enfermedad (Haugeberg G, 2002b). Estos autores describen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 45% para estos criterios. Otros autores han utilizado algoritmos parecidos en sus series de pacientes con AR con resultados de sensibilidad y especificidad similares (Lems WF, 1998; Kvien TK, 2000; Nolla JM, 2001b).

A la luz de los hallazgos previamente descritos, la consecución de la remisión de la actividad de la enfermedad es probablemente una de las claves principales del tratamiento de la osteoporosis en la AR. Varios estudios han demostrado que la terapia precoz con FAME que consigue controlar la actividad de la AR tiene un efecto beneficioso sobre la masa ósea, tanto en los sujetos con osteoporosis yuxtaarticular de los metacarpianos (Kalla AA, 1991) como en los individuos que tienen osteoporosis generalizada (Dolan AL, 2002). En los últimos años, el número de estudios que valoran los cambios que

acontecen en la DMO en los pacientes con AR tratados con a-TNF es creciente. Los primeros resultados apuntan a que estas terapias ejercen un efecto protector sobre la pérdida de masa ósea en la columna lumbar y la cadera (Vis M, 2006; Chopin F, 2008).

Además, en los pacientes con AR cobran especial relevancia las estrategias diagnósticas y de prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, como se ha comentado con anterioridad. En la actualidad disponemos de un amplio arsenal terapéutico de demostrada eficacia en este campo que incluye la vitamina D, el calcio y los bifosfonatos, principalmente, en conjunción con las medidas higiénico-dietéticas (Kanis JA, 2008).

1.3.4. Estudio de la osteoporosis en la AR en España

Los estudios de la osteoporosis en pacientes con AR en nuestro país son muy escasos. Las estimaciones en países de nuestro entorno aportan referencias de interés, sin embargo, la gran variabilidad geográfica descrita en los estudios multicéntricos europeos en osteoporosis primaria desaconseja que los datos provenientes de otros países sean utilizados como indicadores de nuestra realidad. El estudio MEDOS, *Mediterranean Osteoporosis Study* (Elffors I, 1994), por ejemplo mostró un amplio intervalo de variación de las tasas de incidencia de las fracturas de cadera ajustadas por la edad, de aproximadamente 11 veces, entre los distintos países europeos participantes y no se encontró una explicación concluyente a partir del análisis de los factores de riesgo de osteoporosis (Johnell O, 1992). También se ha demostrado la existencia de diferencias de hasta tres veces en la prevalencia de deformidades vertebrales entre los países que participaron en el estudio EVOS (O'Neill TW, 1996), aunque en este caso, su magnitud fue menor y algunas pudieron explicarse por la existencia de variaciones en la actividad física y el IMC.

Los pocos estudios relacionados en nuestro país son muy escasos y con deficiencias metodológicas. Se trata de estudios retrospectivos de corte transversal y pequeño tamaño muestral en los que los pacientes habían sido

derivados para estudio densitométrico, con los sesgos inherentes a dicho diseño (Belmonte MA, 1988; Nolla JM, 2000).

El grupo de Nolla y cols. ha descrito que los hombres (Nolla JM, 2006) y las mujeres postmenopáusicas (Nolla JM, 2000) con AR de larga evolución tienen una DMO en columna lumbar y cuello femoral inferior a la de la población general española. La prevalencia de osteoporosis encontrada en varones fue inferior a la hallada en mujeres: 13% frente al 34% en la columna lumbar, 12% frente al 34% en el cuello femoral y 21% frente al 47%, si se consideraba la existencia de osteoporosis en cualquiera de dichas localizaciones. La edad, el IMC y la duración del periodo postmenopáusico fueron identificados como los factores asociados con la DMO, tanto en columna lumbar como en cuello femoral, mientras que la dosis acumulada de prednisona tan sólo se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la DMO en el cuello femoral (Nolla JM, 2000).

1.4. Justificación de la presente Tesis

El interés del estudio epidemiológico de la osteoporosis, definida por criterios densitométricos, y de su principal consecuencia clínica, las fracturas osteoporóticas, en los pacientes con AR de nuestro país se sustenta en los siguientes puntos:

1.4.1. La osteoporosis es un problema de salud en nuestro medio

La osteoporosis es una patología clave en la población española, con o sin AR, en cuanto que reúne las características de “trazador”:

1. Elevada prevalencia en la población general, según las estimaciones de los estudios de origen poblacional realizados en nuestro país.
2. Importante repercusión socio-sanitaria, en relación con el incremento de la morbi-mortalidad y del consumo de recursos que ocasionan las fracturas.
3. Variabilidad en su manejo, tanto diagnóstico como terapéutico, a lo largo de la geografía nacional.
4. Posibilidad de mejora del mismo, a través de la aplicación de guías de práctica clínica y documentos de consenso de las sociedades científicas.
5. Oportunidad de modificar sus consecuencias nocivas mediante estrategias preventivas o terapéuticas, que son más eficaces si se instauran de una forma precoz.

1.4.2. Existe una asociación entre la osteoporosis y la AR

Las evidencias acumuladas en los últimos años sobre la existencia de una asociación entre la osteoporosis y la AR son sólidas y crecientes, y se fundamentan en los siguientes puntos:

1. Existen estudios de investigación básica que señalan la existencia de un nexo patogénico común entre la osteoporosis y la AR.

2. Estudios epidemiológicos previos resaltan la posibilidad de que la aparición de la osteoporosis en la AR dependa principalmente de la persistencia de la inflamación.
3. Estudios transversales y longitudinales han demostrado una reducción de la DMO de forma precoz en la AR, que condicionaría un aumento de la frecuencia de osteoporosis dos veces superior la esperada y que se asociaría con un incremento del riesgo de fracturas osteoporóticas.
4. El tratamiento de la AR, en concreto la terapia glucocorticoidea, puede tener un efecto pernicioso sobre el hueso.

1.4.3. Los estudios en nuestro medio son escasos

Las lagunas de conocimiento sobre este tema en nuestra realidad nacional son importantes:

1. La epidemiología de la osteoporosis en la AR en nuestro país está poco estudiada.
2. Los estudios son de marcado carácter local, sin una justificación clara de la representatividad de las muestras.
3. Los datos disponibles provienen de estudios con algunas deficiencias metodológicas.
4. Los análisis publicados se circunscriben a la estimación de la prevalencia de osteoporosis y a la evaluación parcial de los factores de riesgo en AR.
5. No disponemos de datos sobre la prevalencia o la incidencia de las fracturas osteoporóticas en los pacientes españoles con AR.

1.4.4. Existe controversia sobre la asociación entre algunos factores, dependientes o no de la AR, y la aparición de osteoporosis y/o fracturas

La información sobre los posibles factores de riesgo en los pacientes con AR proviene principalmente de los estudios sobre DMO, siendo más limitada en el

caso de las fracturas, lo que condiciona la existencia de puntos pendientes de clarificar:

1. Algunos factores identificados en pacientes con AR, como son el grado de actividad de la enfermedad o el deterioro de la capacidad funcional y la inmovilidad resultantes, han demostrado relacionarse en otras poblaciones con una DMO reducida, pero no con un mayor riesgo de fracturas.
2. La contribución relativa de la inflamación y los GC como factores patogénicos mayores de la pérdida de masa ósea que acontece en la artritis reumatoide sigue siendo motivo de controversia.
3. Gran parte de las asociaciones analizadas con la incidencia de fracturas provienen de estudios longitudinales retrospectivos, lo que introduce la posibilidad de sesgos, especialmente en las variables que cambian con el tiempo.
4. La investigación sobre las fracturas se ha centrado principalmente en las fracturas vertebrales y de cadera. Sin embargo, la información existente sobre el resto de localizaciones periféricas es muy escasa e incluso contradictoria.
5. La información disponible sobre la osteoporosis en la AR en poblaciones diferentes a la de mujeres postmenopáusicas es escasa. Sólo algunos trabajos puntuales han incluido hombres.

1.4.5. Qué aportaría el estudio epidemiológico de la osteoporosis en la AR en España

A la luz de los hechos mencionados previamente, consideramos que era imperiosa la necesidad de realizar un estudio de dimensión suficiente, que incluyera una muestra representativa de la población española con AR y que tuviera un diseño longitudinal prospectivo para poder concluir: a) si los hallazgos previos son consistentes en nuestro medio en cuanto a la magnitud del problema y los factores determinantes y b) si la variabilidad en el manejo de este problema de salud es adecuada o no.

La adecuada caracterización de la osteoporosis en los pacientes españoles con AR es un paso esencial para conocer la dimensión real del problema en nuestra sociedad y planificar los recursos sanitarios, incluidos los de formación especializada de los médicos que manejan a los pacientes con AR, todo ello con el fin de disminuir la carga económica, la pérdida de calidad de vida y la morbi-mortalidad que origina la osteoporosis.

Por otro lado, la identificación de los principales marcadores de riesgo de osteoporosis en nuestra población es de un notable interés, dado que permitiría establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas más costo-efectivas, basadas en algoritmos adaptados a nuestra población con los que seleccionar a los pacientes que se beneficiarían bien de estudios densitométricos o directamente de fármacos para prevenir o tratar la osteoporosis asociada a su AR, lo que es especialmente relevante en el contexto de los grandes avances terapéuticos de los últimos años.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

El objetivo principal es el de conocer en detalle la epidemiología de la osteoporosis en los pacientes con AR españoles. En concreto, es objetivo de esta tesis:

1. Estimar la prevalencia de osteoporosis en los pacientes con AR españoles, definida en sus dos dimensiones:
 - a. Densidad mineral ósea, esto es la estimación por los criterios densitométricos de la OMS.
 - b. Su principal consecuencia clínica, el estudio de las fracturas osteoporóticas sintomáticas.
2. Estimar la incidencia de fracturas en esta misma población.

2.2. Objetivo secundario

Como objetivo secundario, y claramente relacionado con el principal, esta tesis propone analizar la relación existente en la AR entre factores relacionados o no con la enfermedad y su tratamiento y:

- a. Una densidad mineral ósea baja.
- b. La presencia y la aparición de fracturas.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio objeto de esta tesis se ha llevado a cabo como parte integrante del análisis de la cohorte EMECAR (Estudio de la Morbilidad y la Expresión Clínica de la AR en España), diseñada y promovida por la SER. El proyecto EMECAR surgió con el objeto de caracterizar a los pacientes con AR de nuestro país, mediante la estimación de la actividad clínica, la capacidad funcional y el daño articular radiológico medios, así como de la frecuencia de aparición de manifestaciones extraarticulares y de eventos comórbidos específicos; todo ello como base para estudios comparativos con pacientes con otras enfermedades, de otras localizaciones geográficas, con otros sistemas sanitarios, incluso frente a pacientes españoles con AR expuestos a tratamientos específicos.

La morbilidad analizada en esta tesis se circunscribe a la osteoporosis y a su principal consecuencia clínica, las fracturas osteoporóticas sintomáticas.

3.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, multicéntrico, de una cohorte prospectiva de pacientes españoles con AR, seleccionada mediante muestreo aleatorio por conglomerados.

Con los datos de la visita de inclusión se realizó un análisis de corte transversal para poder caracterizar a la población de AR con osteoporosis y estimar la prevalencia de fracturas clínicas de naturaleza osteoporótica. También se evaluó la DMO, en una submuestra representativa de pacientes, mediante estudio con densitometría radiológica ósea dual y se estimó la prevalencia de osteoporosis definida por los criterios densitométricos de la OMS.

Con la información obtenida a lo largo del seguimiento se determinó la incidencia de fracturas osteoporóticas sintomáticas y se examinó el efecto de variables independientes, constituidas por las características socio-demográficas y las derivadas de la propia enfermedad o sus tratamientos, en la aparición de fracturas a largo plazo.

3.1.1. Tiempo de seguimiento

La recogida de datos comenzó en noviembre de 1999 y finalizó en diciembre de 2005. La duración del seguimiento para cada paciente fue de 4 años, en los que se realizaron 5 visitas: la inicial y 4 visitas posteriores de cadencia anual.

3.2. Sujetos



3.2.1. Población diana

El estudio se dirige a los pacientes españoles con AR.

3.2.2. Población accesible

La unidad de estudio accesible para el equipo investigador la constituyeron aquellos pacientes que hubieran acudido en algún momento de la evolución de la enfermedad a los servicios de Atención Especializada, dentro del ámbito de la Reumatología, de todo el territorio nacional y que estuvieran, por ello, registrados en alguna base de datos administrativa, electrónica o en papel.

Los registros de los pacientes se limitaron a los Centros Hospitalarios y de Atención Terciaria, debido a que muchos de los Centros de Atención Especializada Secundaria (ambulatorios y centros de especialidades) no disponían de registros fiables de las condiciones específicas de los pacientes en el momento del estudio. Dado que la mayoría de dichos centros se encuentran dentro del marco del Sistema Nacional Público de Salud, éste es el ámbito en el que se desarrolló el proyecto. Además, se consideró poco probable que existiera un volumen suficiente de pacientes con AR que hubieran recibido una asistencia de carácter exclusivo en el ámbito de la sanidad privada.

3.2.3. Selección de los centros

Se invitó a participar en EMECAR a todos los Centros de Atención Especializada en Reumatología de la geografía nacional. Dicha invitación se cursó a través de tres vías:

- Contacto directo con todos los reumatólogos durante el Congreso Nacional de la SER de mayo de 1999, celebrado en Toledo, durante una sesión especial de presentación de proyectos de ámbito nacional.
- Inclusión de una referencia y un resumen del proyecto en la página Web de la SER.
- Envío de una carta informativa a todos los Servicios de Reumatología registrados en nuestra sociedad científica.

Los requisitos solicitados a los centros para ser admitidos y poder participar en EMECAR fueron dos:

- Disponer de un listado con todos los pacientes con AR que estuvieran en seguimiento activo o hubieran sido atendidos en alguna ocasión con anterioridad, tanto de forma regular como esporádica, en dicho centro.
- Designar una persona responsable de la recogida de datos para todo el periodo de seguimiento, que debería acudir a un curso de estandarización de procedimientos previo al inicio del proyecto.

Como información adicional, el centro debía detallar el número de habitantes atendidos en el área correspondiente, el número total de AR registradas, la presencia o no de reumatólogos desempeñando labor asistencial en Atención Primaria o Secundaria de la zona que pudieran no estar derivando todos los casos objeto de estudio al centro de referencia, los valores de normalidad de la PCR en el centro y el método utilizado para su determinación, así como cualquier otro dato relevante que pudiera afectar a la representatividad del centro. Todos los requisitos reseñados debían ser remitidos a la SER antes de la finalización de noviembre de 1999.

Un total de 34 centros, repartidos por toda la geografía española, cumplieron las exigencias para ser incluidos en el estudio.

3.2.4. Muestreo

Se realizó un muestreo aleatorio, de forma centralizada en la SER, previa detección de duplicados, a partir de los listados aportados por cada centro participante. Estos listados contenían los datos de todos los pacientes con AR registrados en cada unidad, que hubiesen sido atendidos de forma ambulatoria o en ingresos hospitalarios. Con el fin de localizar los duplicados, el listado de los pacientes incluía los siguientes datos: número de historia clínica, primer apellido, segundo apellido, nombre y fecha de nacimiento.

La aleatorización se realizó por conglomerados y con reemplazos. Se seleccionaron tantos pacientes por cada centro como los correspondientes al tanto por ciento requerido para alcanzar entre todos el tamaño muestral necesario. Se planificaron hasta un 30% de reservas por centro para poder reemplazar a aquellos pacientes a los que no se pudiera localizar, no aceptasen o no pudiesen participar.

3.2.5. Criterios de selección de los sujetos

El único criterio de inclusión fue que los pacientes cumplieran en el momento de la selección o hubiesen cumplido previamente los criterios de clasificación del ACR de 1987 para la AR (Arnett FC, 1988). No se estableció ningún criterio de inclusión que hiciera referencia al estadio evolutivo de la enfermedad.

Los criterios de exclusión se resumen en:

1. Negativa por parte del paciente a participar en el estudio.
2. Imposibilidad para acudir a las visitas de inclusión o de seguimiento por razones físicas, psíquicas o sociales.
3. Fracaso en la localización.

Aquellos pacientes que se encontraban duplicados en los registros de varios centros, fueron asignados a un solo centro de forma directa por los responsables de la dirección del proyecto.

3.2.6. Reclutamiento

Se estimó un reclutamiento mínimo de 30 centros participantes para garantizar una suficiente representatividad de los mismos. Se consideró que cifras superiores a la misma complicarían innecesariamente la operatividad y logística del estudio.

El periodo de reclutamiento duró de noviembre de 1999 hasta noviembre de 2000, estableciéndose dicho periodo, de noviembre a noviembre, como el de la recogida de datos en cada una de las visitas anuales posteriores a la inicial. El reclutamiento se dio por finalizado cuando no quedaron códigos pendientes de asignar.

El listado con los pacientes seleccionados de forma aleatoria en la sede central del proyecto de la SER se remitió en una planilla de seguimiento al investigador responsable de cada centro, que se encargó de revisar sus historiales clínicos para confirmar que cumplían los criterios de selección. Si alguno no los cumplía, se anotaba en la casilla de codificación “NO AR”, no se reclutaba y tampoco se le asignaba un código.

Se invitó a los pacientes susceptibles de participar en el estudio a acudir a cada centro para recoger los datos necesarios.

Los pacientes que aceptaron ser incluidos en la cohorte fueron informados del objetivo e implicaciones del estudio y firmaron su consentimiento para participar. En ese momento se les asignó un código correlativo de centro, a partir de una lista de códigos disponible, junto al que se anotaban las iniciales del paciente.

No se asignaron códigos a los pacientes que no fueron localizados, habían fallecido, se negaron a participar o tenían imposibilidad para acudir al hospital, anotando en la planilla a tal efecto “no localizado”, “éxitus”, “rechazo” o “no puede venir”, respectivamente.

Se consideraron no localizados a los pacientes con los que no se pudo contactar tras al menos tres llamadas telefónicas realizadas en días diferentes y a horas distintas, utilizando los números disponibles en la historia clínica o los

conseguidos por otro medio local (guía telefónica actualizada u otro registro sanitario).

En el caso de haber fallecido, se especificó la causa del fallecimiento.

Si la exclusión fue por la negativa a participar en el estudio, se intentó realizar una entrevista estructurada breve por teléfono para poder analizar posteriormente las diferencias con la muestra participante. Los datos a recoger en este cuestionario mínimo (Apéndice A) incluían: la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la positividad o negatividad del factor reumatoide, las cirugías relacionadas con la enfermedad, el índice HAQ modificado y el estado global de la enfermedad en ese momento. En el caso de no acceder a contestar al cuestionario mínimo, se intentó su cumplimentación, en la medida de lo posible, a partir de la información reflejada en la historia clínica. Este procedimiento también se utilizó para los pacientes que fueron convenientemente localizados y que, sin negarse a participar, presentaban cualquier tipo de imposibilidad para acudir al hospital.

Se tomaron reemplazos para sustituir a estos pacientes. En el caso de no conseguir reclutar el número de pacientes previstos para el centro, pese a haber agotado las reservas, se remitieron nuevas reservas desde la dirección de EMECAR.

No se aceptó la inclusión de pacientes voluntarios por conveniencia.

3.2.7. Aspectos éticos

Todos los participantes del estudio fueron informados exhaustivamente sobre los objetivos y controles de confidencialidad del mismo y firmaron su consentimiento para participar. El formato del consentimiento informado de EMECAR se adjunta en el Apéndice B. En las comunidades autónomas (CCAA) en las que existe más de una lengua oficial, este documento podía ser traducido por el médico responsable.

El estudio se presentó de forma centralizada al Comité de Ética Médica del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, que dio su aprobación.

Se garantizó la confidencialidad de los datos en todo momento. Se siguió la normativa vigente en materia de protección de datos, de forma que el fichero con los datos de todos los pacientes con AR fuera responsabilidad del investigador principal y estuviese registrado en la Agencia Oficial de Protección de Datos (AOPD) como propiedad de la SER. Este fichero sólo fue utilizado para comprobar la existencia de duplicados entre los centros, extraer la muestra aleatoria y comunicar a los responsables de cada centro el listado correspondiente de los pacientes seleccionados. El fichero fue destruido una vez finalizada su función.

En las comunicaciones por correo de los responsables de los centros con los pacientes, tanto de agradecimiento por su participación en el estudio como de recordatorio de las visitas anuales, no se permitió la inclusión de ningún otro mensaje adicional, en especial de carácter mercantilista.

Para mantener la confidencialidad del registro se estableció una contraseña de acceso al mismo.

3.3. Mediciones y variables

Tanto para la estimación de la prevalencia e incidencia de cualquier proceso como para el análisis de los factores relacionados con el mismo se precisa ineludiblemente del establecimiento de unos criterios definitorios claros. En el Apéndice C se exponen todas las definiciones que fueron operativas en este estudio. A continuación se exponen las definiciones de caso de la variable principal del estudio.

3.3.1. Variable principal

Puesto que el objetivo general del estudio es describir el impacto de la osteoporosis en los pacientes con AR y analizar los posibles factores relacionados, la variable principal es la osteoporosis. Como ya se ha visto en la introducción, la definición de osteoporosis no facilita su medición, así que, a

nivel práctico, se emplearon las siguientes definiciones operativas de osteoporosis.

3.3.1.1. Osteoporosis por criterios densitométricos

Se definió la osteoporosis como un valor de DMO a nivel de la columna lumbar menor o igual a 2,5 DE por debajo del valor medio poblacional de las personas jóvenes y sanas de igual sexo y raza (T-score). En este estudio se utilizaron dichos criterios también para los hombres. La T-score se obtuvo por comparación con la referencia poblacional, incluida en el software utilizado habitualmente para la densitometría.

Esta definición de osteoporosis se utilizó para el análisis de su prevalencia en la AR.

Para el análisis de los factores de riesgo asociados con la osteoporosis diagnosticada por densitometría ósea se utilizó como variable dependiente directamente la DMO.

La exploración densitométrica se limitó a una submuestra de pacientes. No se realizó en toda la cohorte por razones de factibilidad y porque el tamaño muestral necesario para estimar la prevalencia de osteoporosis era menor que el de la muestra completa. Se calculó que para estimar una proporción superior en un 10% a la prevalencia de la osteoporosis en los sujetos sin AR, con un $\alpha=0,05$ y un poder del 80%, eran necesarios 172 pacientes.

La selección de los centros que realizaron la evaluación de la DMO se condicionó a la accesibilidad a un densitómetro de absorción de rayos X de doble fuente de energía, independientemente de la marca comercial, y a la disponibilidad de dicha técnica para poder llevar a cabo estudios secuenciales. Se eligieron 7 centros al azar entre los voluntarios que cumplieron los criterios de inclusión.

Los valores de DMO, en gr/cm^2 , obtenidos con los distintos densitómetros; Hologic® y Lunar®, se estandarizaron según la normativa internacional para la columna lumbar, para evitar la variabilidad dependiente del aparato (Steiger P, 1997).

3.3.1.2. Fractura osteoporótica sintomática

Se definió como fractura osteoporótica toda aquella fractura que hubiera acontecido de forma espontánea o tras un traumatismo de bajo impacto, entendido éste como el ocurrido desde una altura igual o inferior a la bipedestación. Los datos sobre fracturas osteoporóticas se circunscribieron exclusivamente a las fracturas sintomáticas, esto es a las fracturas que tuvieron repercusión clínica, definida ésta como el requerimiento de asistencia médica ambulatoria, tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada, u hospitalaria.

El protocolo de recogida de datos especificó la investigación en busca de fracturas osteoporóticas sintomáticas de cualquier localización, tanto vertebral como periférica, y se estableció la necesidad de su corroboración mediante estudio radiológico o informe médico acreditativo. En el caso de las fracturas vertebrales, el criterio diagnóstico de fractura se definió como una reducción en la altura del cuerpo vertebral superior al 20% con respecto a las vértebras sanas inmediatamente superiores o inferiores (Smith-Bindman R, 1991).

Se examinaron las historias clínicas de toda la cohorte para identificar los episodios de fractura previos a la visita inicial, registrándose la fecha en que ocurrieron y el tipo de fractura. Estos datos se emplearon para la estimación de la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas sintomáticas en el corte transversal. En el estudio longitudinal se contabilizaron todas las fracturas osteoporóticas clínicas de nueva aparición acontecidas durante el año previo a cada visita de seguimiento.

Las fracturas se clasificaron atendiendo a su localización y a su número. Por su localización, se distribuyeron en fracturas vertebrales y periféricas. En esta última ubicación, se desglosaron las fracturas de cadera y Colles por su especial relevancia en la osteoporosis y el resto se agruparon con el nombre de “otras localizaciones”. Se contabilizó el número total de fracturas por paciente y se agruparon en fracturas únicas o múltiples, según el número de episodios acontecidos.

3.3.2. Variables secundarias

Además del objetivo descriptivo, también se planteó un objetivo analítico consistente en la investigación de los posibles factores relacionados con la osteoporosis, en sus dos dimensiones. Para ello se evaluó la influencia de los rasgos sociodemográficos, las características de la enfermedad, los procesos comórbidos asociados y las terapias empleadas.

En este apartado se incluyeron tanto las variables de obligada colección para la descripción de la muestra y la evaluación de su representatividad —descriptivas— como aquellas variables que se analizaron como factores de riesgo de osteoporosis o de las fracturas osteoporóticas, si bien, algunas variables descriptivas también se consideraron factores de riesgo. También se especificaron en el protocolo del proyecto variables que más allá de ser meramente descriptivas, tenían un potencial efecto de confusión sobre otras variables, por lo cual era importante medirlas para poder ajustar posteriormente el análisis —factores de confusión—.

Atendiendo al aspecto que describen, las variables secundarias se dividen en los siguientes grupos:

3.3.2.1. Características del centro

Estas variables son necesarias para poder entender el resultado de los análisis por centros y para ajustar la precisión de las estimaciones por el efecto del diseño. Esto es importante, puesto que determinados sesgos inherentes a la recogida de datos pueden estar presentes en algunos centros y pueden, por tanto, desviar la estimación de la prevalencia o la incidencia. También son importantes para conocer el contexto de la población estudiada.

- Número de habitantes atendidos en el área.
- Número total de AR registradas.
- Presencia o no de reumatólogos en Atención Primaria o Secundaria de la zona.

3.3.2.2. Características sociodemográficas del paciente

El protocolo incluyó las siguientes variables:

- Sexo.
- Edad. La de entrada en la cohorte, calculada a partir de la fecha de nacimiento y de la fecha de la visita de inclusión.
- Peso en kg, talla en cm y el cálculo del IMC —peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros—.
- Hábito tabáquico, tanto actual como previo y su duración en años.
- Nivel de educación, clasificado en las siguientes categorías:
 - o Ningún estudio (no sabe leer ni escribir).
 - o Elemental (sólo sabe leer y escribir).
 - o Primarios (desde elemental hasta los 12 años).
 - o Secundarios (desde primarios hasta los 16 años, incluyendo los estudios de oficios).
 - o Profesionales no universitarios (posteriores a la educación secundaria).
 - o Universitarios (superiores).

En la evaluación de los factores de riesgo se agruparon en dos subgrupos: estudios secundarios o superiores frente a inferiores.

- Situación laboral, distribuída en las siguientes categorías excluyentes:
 - o Trabajador en activo.
 - o Jubilado.
 - o Estudiante.
 - o Sus labores.
 - o En paro.
 - o Incapacidad laboral temporal.
 - o Incapacidad laboral permanente.

3.3.2.3. Características de la enfermedad

Se seleccionaron los parámetros enumerados a continuación (se resaltan en negrita los parámetros considerados de especial interés):

- Edad al inicio, obtenida a partir de las fechas de nacimiento y de la del inicio de los síntomas articulares.
- Retraso diagnóstico, obtenido a partir de las fechas de inicio de los síntomas y del diagnóstico de la AR.
- Duración de la enfermedad en años, obtenida a partir de la fecha del inicio de los síntomas y si esta fecha se desconocía, a partir de la fecha del diagnóstico, hasta la fecha de la visita correspondiente. La duración de la AR fue valorada como variable continua y de forma estratificada (<2 años, 2 a 4 años, 5 a 10 años y >10 años).
- AR de reciente comienzo (ARC), si la enfermedad tenía menos de dos años de evolución.
- Presencia de factor reumatoide (FR), obtenido a partir de la historia clínica, considerándose válido cualquiera de los métodos de determinación reconocidos. Una sola determinación positiva sentaba el diagnóstico de AR seropositiva. Para clasificar un paciente como negativo para el FR, se precisaron al menos dos determinaciones negativas.
- Presencia de manifestaciones extraarticulares. Se consideraron presentes si el paciente presentaba: nódulos reumatoides, subluxación atloaxoidea anterior, síndrome de Sjögren secundario, neumopatía intersticial, vasculitis reumatoide, amiloidosis secundaria clínica, síndrome de Felty, serositis, escleritis o epiescleritis por AR o síndrome del túnel carpiano (Apéndice C).
- **Actividad de la enfermedad:** Para el apartado descriptivo se utilizaron cada una de las subvariables de la actividad, mientras que para la estadística analítica se empleó su índice compuesto, el *Disease Activity Score* con recuento de 28 articulaciones y para tres variables¹, que se

¹ Su fórmula es: $DAS28(3) = [0.56*\sqrt{(NAD28)} + 0.28*\sqrt{(NAT28)} + 0.70*\ln(VSG)]*1.08 + 0.16$

referirá como DAS28 por todo el manuscrito. Las mediciones que incluye la actividad de la enfermedad son:

- Recuento de articulaciones inflamadas (NAT) y dolorosas (NAD), mediante el método de 28 articulaciones validado por la ACR y la EULAR (van Gestel AM, 1998). Los participantes fueron entrenados en esta medición concreta en una sesión de estandarización.
 - Evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGEP), obtenida con una escala analógica visual anclada de 0 a 100 mm.
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG) en la primera hora, por el método de Westergren, que es el habitual en los centros españoles.
 - Proteína C-reactiva (PCR), por el método habitual de cada centro. Se realizó una conversión posterior de todas las unidades a mg/dl.
- Remisión de la enfermedad definida de acuerdo a los criterios propuestos por Pinals y cols. (Pinals RS, 1981). Para que un paciente fuera considerado en remisión tenía que cumplir al menos cinco de los siguientes criterios y durante un periodo de al menos dos meses consecutivos:
- Rigidez matutina menor de 15 minutos.
 - Ausencia de astenia.
 - Ausencia de dolor articular por anamnesis.
 - Ausencia de dolor con la presión o movilización articulares.
 - Ausencia de tumefacción sinovial (articular o tenosinovial).
 - VSG normal según el método de Westergren (hombre <20 mm/h; mujer < 30 mm/h).

La recogida de datos se realizó de manera que fuera posible utilizar otros criterios de remisión, en el caso de que apareciesen nuevas definiciones *a posteriori*.

- **Capacidad funcional.** Su medición se realizó mediante la autoadministración del cuestionario *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), en su versión española validada (Esteve-Vives J, 1991; Esteve-Vives J, 1993), que debía rellenar el paciente de forma previa a la entrevista. Únicamente en los casos de analfabetismo, el cuestionario pudo ser leído al paciente por el médico. Se trata de una variable continua cuyo rango va de 0 a 3, donde 0 indica una capacidad plena para la realización de las actividades de la vida cotidiana y 3 representa una incapacidad total.
- **Calidad de vida.** Se valoró mediante el instrumento genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la salud Short-Form 12 (SF-12), traducido y validado al español (Gandek B, 1998). Este cuestionario consta de 12 preguntas relacionadas con aspectos de la salud general y su interferencia en el trabajo y las relaciones sociales. Los resultados se expresan en dos dimensiones, física y mental, en una escala continua que va de 0 a 100.
- **Daño estructural.** La gravedad del deterioro estructural se midió por la escala radiológica articular de Larsen (Larsen A, 1977; Larsen A, 1987). Este método evalúa los distintos grados de afectación de una articulación mediante comparación con radiografías estándar (Atlas radiológico adquirido al servicio de Radiología de la Universidad de Oslo, Noruega). La primera interfalángica, la primera metacarpofalángica y el carpo de cada mano son considerados como una sola articulación. En la valoración también se incluyen el resto de interfalángicas proximales y metacarpofalángicas. El rango de puntuaciones de cada articulación oscila de 0 a 5, en gravedad creciente, multiplicándose por 5 la puntuación del carpo. El valor máximo es 150.

Para obtener el índice de Larsen se evaluaron las radiografías de las manos de todos los pacientes, admitiéndose para el análisis las realizadas en el momento de la entrevista o a lo largo de los seis meses previos o posteriores a la misma. La técnica radiológica fue la realizada de forma estándar en cada centro. La lectura de las radiografías se hizo de forma centralizada, previa estandarización y entrenamiento del lector.

- Comorbilidad. Se identificó de forma activa la presencia de úlcera gastroduodenal, depresión, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, necrosis avascular de cadera, hipertensión arterial, neumopatía por metotrexato, citopenias, diabetes mellitus, neoplasias, hepatopatía, infecciones graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros procesos comórbidos —cualquier proceso con una duración superior a 3 meses y que interfiera con el tratamiento de la AR o con la medición de la capacidad funcional o que implicara la toma de medicación de forma crónica—.
- **Tratamientos para la AR.** La investigación de los datos relativos a la terapia fue exhaustiva e incluyó las fechas de inicio y finalización, así como las causas de terminación. Se especificaron los siguientes grupos:
 - Glucocorticoides (GC): Se consideró su empleo si el paciente los había recibido de forma continua durante al menos 3 meses. En caso afirmativo, se clasificó a los pacientes de acuerdo a la duración de dicha terapia en 4 categorías (< 1 año, 1 a 5 años, 5 a 10 años y > 10 años). No se establecieron registros de dosis de estos fármacos.
 - Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): Se indicó el tipo y su utilización como monoterapia o terapia combinada.
 - Agentes biológicos y experimentales, especificando el tipo.
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
 - Sinoviortesis: se recogió el número, la modalidad y la localización.
 - Cirugía del aparato locomotor relacionada con la AR: se especificó tanto el número como el tipo de cirugía.
- Tratamientos concomitantes para otros procesos crónicos. Se recogieron los que pudieran interferir con la AR o su terapia y los de influencia demostrada sobre el metabolismo óseo, codificándolos por grupo farmacológico de pertenencia. También se registró la utilización de agentes antirresortivos —bifosfonatos, terapia hormonal sustitutiva, raloxifeno y calcitonina— así como suplementos de calcio y vitamina D.

- **Historia ginecológico-obstétrica.** Se analizaron el número de gestaciones, abortos e hijos nacidos vivos, la edad de menarquia y menopausia, la duración del periodo postmenopáusico y el uso de anticonceptivos orales (ACO) y terapia hormonal sustitutiva (THS), así como su duración.

3.3.3. Recogida de datos

La recogida de datos principal tuvo lugar durante las entrevistas estructuradas anuales del estudio. Previamente a la entrevista, el reumatólogo podía haber recogido datos de la historia clínica si se trataba de un paciente en seguimiento activo, pero en cualquier caso, todos los datos debían ser corroborados por el paciente.

A continuación de la entrevista tenía lugar una exploración física, cuyos objetivos eran recoger los datos de actividad o las manifestaciones de la enfermedad y buscar o confirmar la existencia de comorbilidad. La exploración física incluyó la realización del recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas utilizando el método de 28 articulaciones EULAR-28.

A todos los pacientes se les realizaban pruebas complementarias que incluían analítica, con hemograma y bioquímica con perfil hepato-renal, reactantes de fase aguda y sistemático de orina, en cada una de las 5 visitas del estudio, radiografías de manos en las visitas impares y radiografías de la columna cervical y tórax en la visita inicial. Además, en una submuestra seleccionada de pacientes se realizó estudio con DXA de columna lumbar en la visita inicial. En presencia de síntomas o signos de alguna comorbilidad, en el estudio existía un protocolo específico para la petición de pruebas adicionales.

Tanto la entrevista como la exploración física fueron efectuadas por reumatólogos entrenados en un curso de estandarización y siempre por uno sólo en cada centro.

3.3.3.1. Hojas de recogida de datos

Todas las mediciones se plasmaron en las hojas de recogida de datos (HRD) diseñadas específicamente para el proyecto. La información en las HRD estaba agrupada de tal forma que facilitara la recogida de datos a un clínico; empezaba por todas las variables relacionadas con la comorbilidad y su tratamiento y continuaba con la expresión clínica de la AR y su tratamiento, la exploración física, las pruebas complementarias y los cuestionarios autoadministrados por el paciente, que podían desprenderse del cuadernillo para facilitar ser rellenados durante la espera antes de la visita. La parte final de las HRD comprendía una lista de comprobación de comorbilidades, de remisión y de pruebas adicionales necesarias para la visita correspondiente.

Las HRD correspondientes a la visita inicial integraron toda la información constante, mientras que las HRD de las visitas sucesivas computaron únicamente aquellas variables que evolucionan con el tiempo (Apéndice D).

En el caso del acontecimiento de pérdidas, se reflejó el motivo de las mismas directamente en las HRD.

3.3.3.2. Codificación de centros y pacientes

Se designó un código para cada centro. El código del paciente se constituyó por cuatro cifras. Las dos primeras correspondían al código del centro y las dos últimas indicaban el número de inclusión, que fue correlativo.

3.3.3.3. Monitorización de las HRD

Las HRD estaban impresas en papel autocopiativo. Una copia la conservaba el reumatólogo responsable y la otra era remitida a la SER, donde un monitor entrenado revisaba la coherencia entre variables y realizaba las preguntas pertinentes para la clarificación de respuestas.

3.3.3.4. Entrada de datos

Se creó una base de datos en la que se introdujeron los datos de las HRD previamente monitorizadas y validadas. Se utilizó el programa de gestión

MEDLOG. La entrada de datos se llevó a cabo por una secretaria previamente entrenada, bajo la supervisión del investigador responsable de la base de datos. Se creó un libro de códigos que incluyó la siguiente información: nombre y tipo de variable, información que resume y descripción, localización en la HRD y valores o rango.

3.4. Control de calidad

El abordaje del control de la calidad de los datos del estudio siguió diversas estrategias.

3.4.1. Manual del investigador

Se elaboró un manual de instrucciones con información detallada sobre el protocolo del estudio, con guías de actuación para las distintas situaciones planteables y con explicaciones pormenorizadas para las preguntas de los cuestionarios que pudieran resultar confusas. Además de las HRD, contenía todas las definiciones operativas.

3.4.2. Estudio piloto

Se realizó un estudio piloto en cinco de los hospitales participantes, con un tamaño muestral de 25 pacientes, durante los meses de julio a septiembre de 1999. Los resultados arrojaron un tiempo aceptable para la cumplimentación de las HRD. No se detectaron errores importantes y los procedimientos fueron considerados válidos. Se añadieron comentarios explicativos considerados de interés por los investigadores.

3.4.3. Sesión de estandarización

Se impartió por los investigadores del estudio e incluyó un repaso y aclaración de las definiciones operativas, los aspectos de la logística del estudio, la recogida de datos y la exploración física.

3.4.4. Protocolos de monitorización

Todos los cuestionarios debían ser revisados por el responsable de cada centro antes de ser remitidos a la sede central de la SER, donde se sometieron a un nuevo proceso de monitorización con el fin de detectar las incongruencias y las ausencias de datos. En el caso de identificación de errores, se emitían informes de errores al investigador responsable del centro para su subsanación.

3.4.5. Control del seguimiento

Se realizó un seguimiento activo con el fin de minimizar las pérdidas. En el momento de dar su consentimiento a participar, se preguntó a los pacientes sobre proyectos de cambios de domicilio cercanos en el tiempo y se recogieron los números de teléfono de familiares y allegados para facilitar la comunicación con el mismo, en caso de no ser localizado en su domicilio habitual.

Se garantizó la continuidad de los centros mediante informes bimestrales en los que se recordaban los periodos de recogida de datos y se informaba sobre la marcha del estudio a nivel local y general.

3.5. Aspectos Estadísticos

3.5.1. Tamaño muestral

El tamaño muestral del estudio EMECAR global se calculó a partir de los resultados del estudio piloto, considerando la capacidad funcional (HAQ) como variable principal. Para poder estimar un valor hipotético de HAQ de $0,5 \pm 0,5$ DE, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 90%, asumiendo un 15% de sobredimensión para incluir pérdidas, se determinó un tamaño final de la cohorte de 1.050 pacientes.

Este tamaño muestral se consideró suficiente tanto para corregir el efecto del diseño por conglomerados en los apartados de prevalencia e incidencia como para establecer conclusiones del análisis de regresión múltiple basal, introduciendo un máximo de 10 variables por modelo.

El análisis longitudinal, dado que se toman mediciones de los mismos pacientes de forma repetida, tendría un poder estadístico teóricamente mayor. Aunque el tamaño mínimo de la muestra para extraer conclusiones del análisis longitudinal con un nivel de significación del 0,05% y un poder estadístico del 90% no puede calcularse en función de una fórmula *a priori*, es razonable pensar que una muestra de 500 a 700 pacientes de partida sería suficiente, aún asumiendo unas pérdidas anuales en el seguimiento del 5%.

3.5.1.1. Tamaño muestral para el subgrupo de osteoporosis

Se predeterminó el tamaño muestral necesario para estimar una proporción superior en un 10% a la prevalencia de la osteoporosis en sujetos sin AR, con un nivel de significación del 0,05% y un poder estadístico del 80%. Teniendo en cuenta que la prevalencia de osteoporosis en la población general española se acerca al 30% en el grupo de edad que nos ocupa (20 - 80 años), el tamaño calculado fue de 172 pacientes.

3.5.2. Análisis estadístico

Se realizó un análisis de corte transversal, para el que se emplearon los datos recogidos en la visita de inclusión, y otro longitudinal, que evaluó el seguimiento prospectivo de la cohorte durante los 4 años de duración del estudio.

Se tomó como estadísticamente significativo un nivel de $p < 0,05$. En algunas tablas se muestran algunos valores de p superiores al nivel de significación, bien porque se trata de variables para las que otros estudios han encontrado asociación estadística con la variable principal, bien para mostrar la p de la asociación bivariable en variables que se introducirán posteriormente en modelos de regresión múltiple o para clarificar las aseveraciones que se hacen en el texto de la tesis. En los modelos de regresión, el criterio estadístico de entrada en el modelo era una $p < 0,20$.

Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico Stata 9 (StataCorp; College Station, USA), que permite ajustar la varianza de las estimaciones por el efecto del diseño mediante los comandos svy.

3.5.2.1. Análisis transversal de la cohorte

El análisis transversal de la cohorte incluyó:

1. Análisis descriptivo de la muestra global y de la submuestra con densitometría

Se utilizó la media (DE) o la mediana (rango intercuartílico: percentil 25-75) para las variables continuas, según se ajustaran o no a una distribución normal, y el porcentaje para las variables cualitativas.

Previamente se había realizado el test de normalidad de Kolmogorov para comprobar el ajuste de las distintas variables a la normalidad.

Se analizó la distribución de los distintos grupos de variables entre las submuestras de hombres y mujeres, para lo que se utilizaron las pruebas de la t de Student, la U de Mann-Whitney y de chi-cuadrado.

2. Valoración de la representatividad de la submuestra del estudio de osteoporosis

Las diferencias con la cohorte global se analizaron mediante las pruebas de la chi-cuadrado, la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de las variables analizadas.

3. Estimación de la prevalencia puntual de osteoporosis

Se estimó la frecuencia de cada una de las categorías definidas por los criterios densitométricos de la OMS.

El intervalo de confianza se calculó con y sin ajuste por el efecto del diseño.

Se estimó, además, la prevalencia y su IC 95% por sexos, grupos de edad, uso de GC y CCAA.

4. Análisis bivariado de la asociación con la osteoporosis

Se analizó la relación entre la DMO y los distintos grupos de variables. Se decidió utilizar la DMO como variable dependiente en lugar de la osteoporosis según definición densitométrica porque al realizarse el análisis solamente en el subgrupo de pacientes en los que se hizo la prueba, el tamaño muestral es limitado y una variable continua, como es la DMO, se comporta mejor desde el punto de vista estadístico que otra categórica como es el caso de la osteoporosis densitométrica.

Para el análisis bivariado se utilizó la regresión lineal simple y múltiple, para permitir ajustar por la edad y el sexo.

En las tablas se muestra el coeficiente β de las regresiones, su IC 95% y el valor de p .

5. Análisis de regresión lineal múltiple de la asociación con la DMO.

El objetivo era examinar el efecto de los determinantes sociodemográficos, las características de la AR, los tratamientos y los procesos comórbidos sobre la DMO, como variable dependiente.

Los resultados de la regresión lineal múltiple se muestran como el coeficiente de regresión estimado y su IC 95%.

Se ensayaron varios modelos de regresión múltiple y la selección del modelo final siguió la teoría de la parsimonia, es decir, se eligió el que

presentaba menor cantidad de variables independientes con relación estadísticamente significativa con la DMO.

6. Estimación de la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas sintomáticas en la AR.

Se refiere a la frecuencia de pacientes que hubieran tenido alguna fractura antes o que la tuvieran en el momento de la entrada en la cohorte. Es equivalente a la probabilidad de que un paciente con AR tenga o haya tenido una fractura. Se obtiene a partir de la historia de las fracturas presentes o pasadas de los pacientes, según lo recogido en la visita inicial del estudio.

Se realizó una estimación con su IC 95% por localización de la fractura y global, tanto cruda como ajustada por el efecto del diseño y por los grupos de edad, el sexo, el uso de GC y las CCAA.

7. Análisis bivariado de la asociación entre las fracturas osteoporóticas acumuladas y los factores de riesgo.

Se analizó la asociación entre la prevalencia acumulada de fracturas y los distintos factores mediante modelos de regresión logística de dos variables y con ajuste por la edad y el sexo.

Los resultados se expresan en OR e IC 95%.

El análisis se repitió por tipo o localización de fractura.

8. Análisis por regresión logística múltiple de la asociación entre las características de los pacientes y el haber presentado o presentar fracturas osteoporóticas.

3.5.2.2. Análisis longitudinal

El análisis longitudinal de la cohorte incluyó:

- 1. Descripción de las fracturas osteoporóticas sintomáticas** acontecidas durante el seguimiento.
- 2. Cálculo de la incidencia acumulada de fracturas**

Se calculó a partir de la suma de todos los pacientes que tuvieron alguna fractura desde el inicio hasta el final del seguimiento.

La población utilizada como denominador fue la total que inició el estudio.

Se calculó también por período entre visitas. En este caso la población era la que estuviera en seguimiento en la visita previa.

3. Estimación de la tasa de incidencia de fracturas osteoporóticas sintomáticas

Aunque a lo largo de todo el texto nos referiremos a ella como incidencia, se trata en realidad de la tasa de incidencia (eventos por 100 pacientes-años).

Se obtuvo a partir del análisis de supervivencia, utilizando los comandos *st* de Stata. Este análisis permite que un paciente pueda tener más de un evento, de modo que se puede ajustar la incidencia a una distribución de Poisson.

Además, se estimó por grupos, como los de la edad, el sexo y otros, y por tipos de fractura.

4. Análisis bivariado de la asociación de los factores con las fracturas osteoporóticas sintomáticas incidentes

Se llevó a cabo mediante modelos lineales generalizados, indicando distribución de Poisson.

Se obtuvo la razón de la tasa de incidencia (IRR) como medida de la asociación prospectiva de cada factor.

El análisis de cada factor se realizó con y sin ajuste por la edad y el sexo.

5. Análisis multivariado de los factores asociados a la incidencia de fracturas en la AR

Se realizó mediante modelos lineales generalizados, indicando distribución de Poisson.

Los modelos incorporaron las variables independientes significativas o las consideradas de especial relevancia, siguiendo un esquema *stepwise*. Para ello se introdujeron todas las variables seleccionadas en el modelo y se excluyeron de forma progresiva aquellas con una $p > 0,2$.

En los casos en los que variables individuales que formaban parte de índices compuestos cumplían criterios de inclusión en el modelo de regresión multivariante, se seleccionó el índice compuesto. Las variables

continuas se incluyeron como tales, aún cuando su estratificación sugiriera una asociación más intensa, al considerarse que constituirían una fuente de información más sensible en su variante continua.

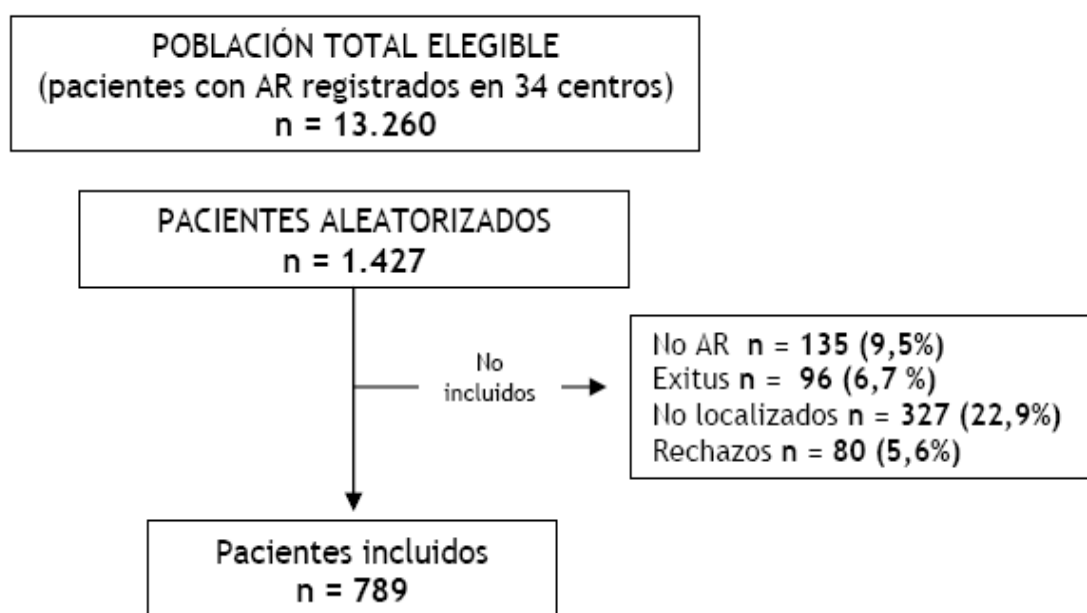
Como en el análisis transversal, se ensayaron varios modelos de regresión múltiple, probándose la inclusión o no en el modelo de fármacos utilizados para el tratamiento o prevención de la osteoporosis, y la selección del modelo final siguió la teoría de la parsimonia.

4. RESULTADOS

4.1. Muestra final y flujo del estudio

La población total elegible, constituida por todos los pacientes que cumplían los criterios de clasificación de AR y que estaban registrados en las bases de datos de los 34 centros participantes, era de 13.260 pacientes. Se aleatorizaron 1.427 pacientes del total (25 por centro más reemplazos), de los cuales se incluyeron en el estudio 789, según se indica en el diagrama de flujo de la Figura 2.

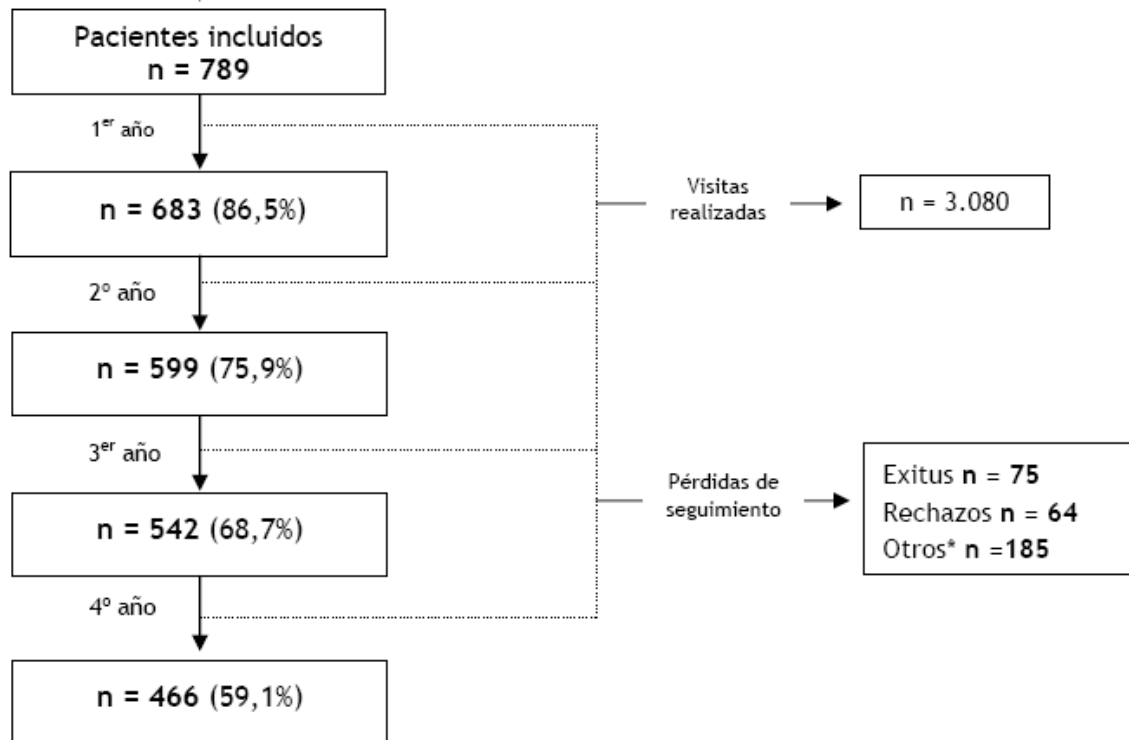
Figura 2. Diagrama de flujo del reclutamiento inicial en EMECAR.



Según protocolo, los 789 pacientes incluidos debían ser seguidos durante un periodo de 4 años. Concluyeron el estudio 466 pacientes, lo que supone una tasa de permanencia en la cohorte del 59%. Las causas de las pérdidas del seguimiento fueron: éxitus (23%), rechazo por parte del paciente a seguir participando en el estudio (20%), cierre de uno de los centros seleccionados (3%), imposibilidad de localizar a los pacientes (15%) y renuncia de los

responsables designados del centro a seguir colaborando con el proyecto (39%). El diagrama de flujo del seguimiento está representado en la Figura 3.

Figura 3. Diagrama de flujo del seguimiento.



* Incluye un centro participante que cerró (10), pacientes que cambiaron de domicilio o que no pudieron ser localizados (48), o que el responsable de centro no deseó realizar el seguimiento de la cohorte (127).

4.2. Representatividad

Aunque no se incluyeron en el estudio ni los centros de Atención Secundaria ni los centros privados, por las razones aducidas en el apartado 3.2.3, es de esperar que una proporción suficientemente representativa de los pacientes con AR de nuestro país hayan sido atendidos en alguna ocasión en centros de Atención Terciaria, con motivo de la aparición de complicaciones, por aparición de problemas específicos o para obtener una segunda opinión médica.

Por otro lado, los 34 centros reclutados se encontraban repartidos por la mayoría de las CCAA de la geografía nacional (ver listado en Apéndice E), siendo esta variabilidad geográfica una garantía más de representatividad.

Se realizó una evaluación adicional de la aleatoriedad del muestreo y la representatividad de la muestra mediante el análisis de la información recogida, a través de un cuestionario mínimo (Apéndice A) recabado telefónicamente a los pacientes que se negaron o no pudieron acudir a la entrevista presencial, o a partir de las historias clínicas, cuando la entrevista telefónica no fue factible. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros valorados entre los pacientes incluidos y aquellos que fueron aleatorizados y no participaron en el estudio.

4.3. Descripción de la muestra

4.3.1. Características sociodemográficas

Las características socio-demográficas de la cohorte estudiada se recogen en la Tabla 3. La edad media de la población fue de 61 años y existía un predominio de mujeres. Llama la atención el elevado consumo tabáquico, habitual en muestras de AR, pero alto incluso para población española. También que el IMC medio está en la franja del sobrepeso, un hecho constatable en nuestra población. La gran mayoría tenían pocos estudios y menos de un 15% de los pacientes estaban en situación laboral activa, como cabría esperar de una muestra de edad avanzada y con predominio femenino en nuestro país.

Tabla 3. Descripción sociodemográfica de la cohorte estudiada.

Variables	Frecuencia (%)	Media \pm DE	Mediana (p₂₅ - p₇₅)
Sexo			
Mujeres	568 (72)		
Hombres	221 (28)		
Edad		61,4 \pm 13,1	64 (54 - 71)
20 - 35	20 (2,5)		
35 - 50	128 (16,2)		
50 - 65	278 (35,3)		
65 - 80	314 (39,9)		
> 80	48 (6,1)		
Peso (kg)		67,4 \pm 12,5	67 (59 - 75)
Altura (cm)		158,8 \pm 9,1	159 (153 - 164)
IMC (kg/m²)		26,7 \pm 4,3	26 (23 - 29)
Hábito tabáquico	274 (35,4)		
Duración de tabaquismo (años)		26,1 \pm 14,0	24 (15 - 37)
Nivel de estudios			
Ninguno	63 (8,1)		
Elemental	212 (27,2)		
Primarios	301 (38,7)		
Secundarios	127 (16,3)		
Profesionales no universitarios	36 (4,6)		
Universitarios	40 (5,1)		
Situación laboral			
En activo	107 (13,9)		
Jubilado	226 (29,4)		
Estudiantes	5 (0,6)		
Labores del hogar	257 (33,4)		
Desempleados	16 (2,1)		
Incapacidad laboral	159 (20,6)		

4.3.2. Características de la enfermedad

Con respecto a las características clínicas básicas de la AR (Tabla 4), cabe destacar que un alto porcentaje de la población estaba constituida por pacientes con una enfermedad evolucionada y activa. La duración media de la AR es la habitual en cohortes de AR que no son de inicio, esto es de 10 años, y los pacientes con ARC representaban el 10% del total. En el momento de entrada en la cohorte cumplían criterios de remisión el 17% de los pacientes. La edad media de inicio de la enfermedad había sido de 48 años y la de diagnóstico de 51 años, lo que supuso un retraso diagnóstico medio de 3 años. El 75% de los pacientes tuvieron al menos una determinación positiva del FR. Las manifestaciones extraarticulares estaban o habían estado presentes en el 44% de los pacientes y cerca del 75% de los casos tenían alguna comorbilidad asociada.

Tabla 4. Descripción de las características clínicas básicas de la AR.

Variables	Frecuencia (%)	Media \pm DE	Mediana (p ₂₅ - p ₇₅)
Duración de AR (años)		10,1 \pm 7,9	8,7 (4,1 - 12,6)
ARC (<2 años)	82 (10,5)		
Edad al inicio		48,3 \pm 14,7	48,7 (37,3 - 59,2)
Edad al diagnóstico		51,3 \pm 14,3	51,8 (40,8 - 61,8)
Retraso diagnóstico (años)		3,1 \pm 5,5	1,0 (0,1 - 3,0)
Factor reumatoide	578 (74,6)		
Clínica extraarticular	339 (43,5)		
Comorbilidad	578 (73,9)		
Remisión	139 (17,6)		

Los pacientes de EMECAR tenían a la entrada en la cohorte una actividad moderada de su AR (DAS28 medio de 4,2) que había producido un deterioro de la integridad estructural articular y condicionaba una importante pérdida de

la capacidad funcional (HAQ medio de 1,2) y de la calidad de vida (Tabla 5). También se valoró la repercusión de la AR sobre la vida laboral de los sujetos. El 3% de los pacientes se encontraba en situación de incapacidad laboral transitoria (ILT) y el 16% había dejado de trabajar y percibía la prestación económica por incapacidad laboral permanente (ILP).

Tabla 5. Actividad, daño radiológico, capacidad funcional, calidad de vida y repercusión laboral de la AR en la cohorte EMECAR.

Variables	Frecuencia (%)	Media \pm DE	Mediana (p₂₅ - p₇₅)
Actividad			
NAD		5,7 \pm 6,4	4 (1 - 8)
NAT		4,3 \pm 4,7	3 (1 - 7)
VSG		27,9 \pm 22,3	21 (12 - 36)
EGEP		43,6 \pm 21,4	50 (30 - 55)
DAS28		4,2 \pm 1,4	4,2 (3,3 - 5,3)
PCR		11,4 \pm 23,6	3,6 (1,2 - 11,2)
Capacidad funcional			
HAQ		1,2 \pm 0,8	1,1 (0,5 - 1,9)
Calidad de vida			
SF-12 físico		39,4 \pm 10,8	37,8 (30,9 - 47,9)
SF-12 mental		48,2 \pm 10,9	51,3 (39,7 - 57,6)
Daño estructural			
Índice de Larsen		54,5 \pm 26,5	48 (34 - 71)
Repercusión laboral			
ILT	22 (2,9)		
ILP	125 (16,2)		

4.3.3. Tratamientos de la AR

Los datos recogidos sobre el tratamiento de la AR incluyeron el uso de fármacos (FAME, terapias biológicas, GC y AINE), las sinoviortesis (ácido ósmico e itrio) y las cirugías articulares, con especial énfasis en las prótesis de cadera y rodilla (Tabla 6).

Tabla 6. Tratamientos de la AR.

Variables	Frecuencia (%)	Media \pm DE	Mediana (p ₂₅ - p ₇₅)
FAME previos			
Alguna vez	747 (94,7)		
Nunca	42 (5,3)		
Número de FAME previos		2,5 \pm 1,5	2 (1 - 3)
Terapia combinada	156 (19,8)		
Biológicos (último año)	11 (1,4)		
GC (>3 meses)			
Nunca	121 (15,8)		
Alguna vez	644 (84,2)		
Duración de GC (años)			
<1	94 (13,9)		
1 - 5	291 (43,1)		
5 - 10	172 (25,4)		
>10	119 (17,6)		
AINE (actual)	613 (77,7)		
No	176 (22,3)		
Tradicionales	601 (76,2)		
COX-2	12 (1,5)		
Cirugía articular	196 (24,8)		
Número de cirugías		0,5 \pm 1,0	Rango: 0 - 6
Sinoviortesis	30 (3,8)		
Número de sinoviortesis		0,1 \pm 0,4	Rango: 0 - 4

El 95% de los sujetos habían sido tratados a lo largo de la evolución de la enfermedad con al menos un FAME, lo que supone un empleo generalizado de los mismos, siendo el número medio de tratamientos previos de dos. Casi el 20% de los sujetos recibían más de un FAME en tratamiento combinado. El FAME más empleado fue el metotrexato, en el 70% de los pacientes, seguido por el oro parenteral en el 62% de los sujetos y la cloroquina en el 39% de los casos. Los menos utilizados fueron la ciclofosfamida y el clorambucil, que se emplearon en cerca del 2% de los individuos. El uso de terapias biológicas fue escaso, con una utilización en el año de entrada en el estudio en tan sólo el 1,4% de los enfermos y de forma experimental casi siempre.

La mayoría de los pacientes había recibido, en alguna ocasión desde el inicio de la enfermedad, tratamiento con GC por un periodo superior a 3 meses y en casi la mitad de los casos, con una duración entre uno y cinco años.

La terapia concomitante con AINE se empleaba activamente en el 77% de los pacientes en el año de entrada en la cohorte, principalmente a expensas de los antiinflamatorios tradicionales, ya que los inhibidores selectivos de la COX-2 tan sólo se utilizaban en el 1% de los casos en el año inicial.

La afectación articular debida a la enfermedad había requerido recurrir a la sinoviortesis en el 4% de los pacientes y la cirugía correctora articular había sido precisa en un cuarto de los sujetos. Las prótesis articulares fueron las cirugías más frecuentes (14%), seguidas por las reparaciones tendinosas (9%) y las sinovectomías (5%). El 9% de los pacientes eran portadores de prótesis de rodilla y el 7% tenían prótesis de cadera.

4.3.4. Historia ginecológica y obstétrica

En la población femenina se analizaron también las variables de la historia ginecológica y obstétrica, relacionadas clásicamente con la masa ósea en estudios poblacionales de osteoporosis postmenopáusica (Tabla 7).

En lo referente a los antecedentes obstétricos, el número medio de gestaciones y de hijos nacidos vivos fue de tres y los abortos fueron muy escasos.

El 81% de las mujeres de la cohorte se encontraban en el periodo postmenopáusico y la menopausia fue precoz en el 22% de los casos. La edad media de la menopausia fue de 48 años y la duración media del periodo climatérico de 17 años.

Tabla 7. Historia ginecológica y obstétrica de las mujeres de la cohorte.

Variables	Frecuencia (%)	Media \pm DE	Mediana (p₂₅ - p₇₅)
Antecedentes obstétricos			
Número de embarazos		3,1 \pm 1,9	3 (2 - 4)
Número de hijos		2,7 \pm 1,6	2 (2 - 3)
Número de abortos		0,4 \pm 0,8	0 (0 - 1)
Antecedentes ginecológicos			
Menopausia actual	460 (81,0)		
Menopausia precoz	105 (22,8)		
Edad de menopausia (años)		47,7 \pm 5,2	50 (45 - 51,5)
Duración de menopausia (años)		17,8 \pm 10,2	17 (10 - 24)
Terapia con ACO	128 (24,2)		
Duración de ACO (años)		5,7 \pm 9,0	3 (1 - 7)
THS	49 (11,1)		

4.3.5. Descripción comparada por sexos

Debido a que en la cohorte no se estableció ningún criterio de exclusión en relación con el sexo, se analizó si existían diferencias en los distintos factores objeto de estudio entre hombres y mujeres.

4.3.5.1. Características sociodemográficas

Algunas de las características sociodemográficas de la población mostraron diferencias significativas, por otro lado esperables, en función del sexo (Tabla 8). Los hombres tenían un peso y talla medios más elevados que las mujeres, sin encontrarse diferencias significativas en el IMC entre los dos sexos. El hábito tabáquico fue más frecuente en la población masculina en todos los grupos de edad y su duración también fue más prolongada en hombres, aunque sólo en los mayores de 50 años. En el ámbito laboral, el porcentaje de hombres que trabajaban o habían trabajado, por cuenta propia o ajena, fue superior al de mujeres, de las cuales, casi la mitad se dedicaban a las labores del hogar. Al analizar la influencia de la edad en las diferencias encontradas en la situación laboral, éstas desaparecieron en los pacientes menores de 50 años. La edad y el nivel de estudios no difirieron de forma significativa entre hombres y mujeres.

Tabla 8. Características socio-demográficas de la cohorte por sexos.

Variables	Total n = 789	Mujeres n = 568	Hombres n = 221	p
Edad	61,4 ± 13,1	61,0 ± 13,1	62,6 ± 12,8	NS
Peso (kg)	67,4 ± 12,5	64,8 ± 12,0	73,9 ± 11,5	<0,001
Altura (cm)	158,8 ± 9,1	155,4 ± 7,1	167, 4 ± 7,6	<0,001
IMC (kg/m²)	26,7 ± 4,3	26,8 ± 4,6	26,3 ± 3,3	NS
Habito tabáquico	274 (35,4)	88 (15,9)	186 (84,9)	<0,001
Duración de tabaquismo (años)	26,1 ± 14,0	17,6 ± 10,7	30,2 ± 13,6	<0,001
Estudios secundarios	203 (26,1)	151 (26,9)	52 (23,9)	NS
Situación laboral				
En activo	128 (16,6)	75 (13,6)	53 (24,4)	<0,001
Jubilado	226 (29,4)	123 (22,3)	103 (47,5)	
Sus labores	257 (33,4)	225 (46,2)	2 (0,9)	
Incapacidad	159 (20,6)	100 (17,9)	59 (27,2)	

Las variables categóricas se expresan como número (porcentaje) y las continuas como media ± DE.

4.3.5.2. Características de la AR

Existieron algunas diferencias en las características clínicas básicas de la AR (Tabla 9) y en los parámetros de actividad, capacidad funcional, daño radiológico y calidad de vida de la enfermedad (Tabla 10) en función del sexo de los pacientes.

La edad al inicio y diagnóstico de la AR fue significativamente menor en las mujeres que en los hombres y, por tanto, mostraban duraciones de la AR más prolongadas que las de los hombres. En éstos, la positividad del FR y la presencia de criterios de remisión fueron más frecuentes.

No se encontraron diferencias significativas en la expresión de las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad, en la comorbilidad asociada ni en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico entre hombres y mujeres.

Tabla 9. Características básicas de la AR estratificadas por sexos.

Variables	Total n = 789	Mujeres n = 568	Hombres n = 221	p
Duración de AR (años)	10,1 (7,9)	10,8 (8,0)	8,4 (7,4)	<0,001
ARC (<2 años)	82 (10,5)	48 (8,6)	34 (15,5)	0,004
Edad al inicio	48,3 ± 14,7	47,1 ± 14,8	51,1 ± 14,2	<0,001
Edad al diagnóstico	51,3 ± 14,3	50,1 ± 14,5	54,2 ± 13,3	<0,001
Retraso diagnóstico (años)	3,1 ± 5,5	3,1 ± 5,4	3,1 ± 6,0	NS
Factor reumatoide	578 (74,6)	398 (71,4)	180 (82,6)	0,001
Clínica extraarticular	339 (43,5)	239 (42,6)	100 (45,7)	NS
Comorbilidad	625 (79,9)	446 (79,4)	179 (81,4)	NS
Remisión	139 (17,6)	82 (14,4)	57 (25,8)	<0,001

Las variables categóricas se expresan como número (%) y las continuas normales como media ± DE.

Los índices compuestos de actividad (DAS28), capacidad funcional (HAQ) y afectación radiológica (índice de Larsen) de la AR fueron significativamente peores, más elevados, en las mujeres que en los hombres. Las puntuaciones de calidad de vida (SF-12 físico y mental), también fueron significativamente peores en las mujeres que en los hombres, en este caso, más bajas (Tabla 10).

Se clasificó a los pacientes en dos grupos en función del grado de actividad de la enfermedad medido por los criterios EULAR, según el DAS28 fuera menor a 3,2 (remisión o actividad leve) o mayor o igual a 3,2 (actividad moderada a severa). En torno al 80% de las mujeres se encontraban en el grupo de actividad moderada a grave frente al 58% de los hombres.

Tabla 10. Actividad, capacidad funcional, calidad de vida, daño estructural y repercusión laboral, estratificados por sexos.

Variables	Total n = 789	Mujeres n = 568	Hombres n = 221	p
Actividad				
NAD	5,7 ± 6,4	6,3 ± 6,7	4,1 ± 5,3	<0,001
NAT	4,3 ± 4,7	4,6 ± 4,8	3,5 ± 4,3	<0,001
VSG	27,9 ± 22,3	28,9 ± 21,6	25,2 ± 23,7	0,020
EGEP	43,6 ± 21,4	45 ± 21	40 ± 22,3	0,001
DAS28	4,2 ± 1,4	4,4 ± 1,3	3,7 ± 1,4	<0,001
DAS28 > 3,2	543 (73,9)	422 (79,9)	121 (58,4)	<0,001
PCR	11,4 ± 23,6	10,2 ± 20,4	14,5 ± 30,2	0,020
Capacidad funcional				
HAQ	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,8	0,9 ± 0,8	<0,001
Calidad de vida				
SF-12 físico	39,4 ± 10,8	38,9 ± 10,8	40,6 ± 11,8	0,040
SF-12 mental	48,2 ± 10,9	46,9 ± 11,3	51,4 ± 9,2	<0,001
Daño estructural				
Índice de Larsen	54,5 ± 26,5	56,4 ± 27,7	49,7 ± 22,7	0,002
Repercusión laboral				
ILP	125 (16,2)	80 (14,5)	45 (20,7)	0,034

Las variables categóricas se expresan como número (%) y las continuas normales como media ± DE.

Al estudiar el subgrupo de pacientes con una mayor repercusión negativa de la enfermedad sobre su capacidad funcional, mediante la estratificación del índice HAQ en menor o mayor o igual a 1,250, la población femenina seguía siendo la más afectada, con un 50% de las pacientes con un HAQ superior a esa cifra frente a un 31% de los hombres ($p<0,001$).

La PCR fue el único parámetro de la actividad de la enfermedad que mostró unos valores más elevados en hombres que en mujeres.

La repercusión laboral de la AR, medida como el porcentaje de pacientes en situación de ILP, fue superior en hombres que en mujeres cuando se analizó de forma global. Tras ajustar por la edad, se mantuvo la significación estadística únicamente en el estrato de edad de 60 a 70 años.

4.3.5.3. Tratamientos para la AR y la osteoporosis

En relación con los fármacos empleados para el tratamiento de la AR, hubo diferencias significativas en el número de FAME utilizados durante el curso evolutivo de la enfermedad entre los dos sexos. También se apreció una tendencia, que no alcanzó la significación estadística, hacia una mayor frecuencia de cirugías articulares en la población femenina. No se encontró asociación entre el sexo y la utilización del resto de las terapias de la AR, biológicos, GC, AINE (tradicionales o COX-2) ni sinoviortesis (Tabla 11). El análisis de los distintos FAME mostró que la utilización del metotrexato es más frecuente en mujeres que en hombres (72% frente a 65%; $p=0,04$).

El análisis de los fármacos empleados para la profilaxis o tratamiento de la osteoporosis mostró diferencias significativas entre sexos en lo que respecta a la terapia con calcio y vitamina D; no así, en los antirresortivos.

Tabla 11. Tratamientos de la AR y la osteoporosis, estratificados por sexos.

Variables	Total n = 789	Mujeres n = 568	Hombres n = 221	p
FAME (previos)	747 (94,7)	538 (94,7)	209 (94,6)	NS
Número de FAME	2 (1 - 3)	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	0,010
Terapia combinada	156 (19,8)	108 (19,2)	48 (21,9)	NS
Biológicos (último año)	11 (1,4)	7 (1,2)	4 (1,8)	NS
GC (>3 meses)	625 (83)	457 (84)	168 (80,4)	NS
Duración de GC (años)				
< 1	94 (13,9)	69 (13,9)	25 (13,8)	NS
1 - 5	291 (43,1)	203 (41)	88 (48,6)	
5 - 10	172 (25,4)	130 (26,3)	42 (23,2)	
> 10	119 (17,6)	93 (18,8)	26 (14,4)	
AINE	613 (77,7)	450 (79,2)	163 (73,8)	NS
Cirugía articular	196 (24,8)	151 (26,6)	45 (20,4)	NS
Número de cirugías	1 (0 - 6)	1 (0 - 6)	1 (0 - 4)	0,055
Sinoviortesis	30 (3,8)	23 (4,0)	7 (3,2)	NS
Número de sinoviortesis	1 (0 - 4)	1 (0 - 4)	1 (0 - 2)	NS
Calcio-vitamina D	66 (8,4)	55 (9,7)	11 (5,0)	0,032
Bifosfonatos	16 (2)	14 (2,5)	2 (0,9)	NS

Las variables categóricas se expresan como número (%) y las continuas no normales como mediana (p₂₅-p₇₅).

4.3.6. Población del estudio densitométrico

Se incluyeron 142 pacientes, el 18% de la población total, en el estudio de la DMO mediante densitometría ósea.

Se compararon las características sociodemográficas, los antecedentes ginecológico-obstétricos, los rasgos de la AR y los tratamientos empleados entre la muestra a la que se realizó el estudio DXA y el resto de la población para comprobar el grado de representatividad de la muestra en la que se realizó densitometría (Tabla 12).

No se aprecian diferencias significativas en los parámetros sociodemográficos, con la excepción de la existencia de un mayor porcentaje de pacientes en situación laboral activa en la muestra densitométrica frente a un mayor porcentaje de individuos jubilados en el resto de la muestra a la que no se hizo estudio con DXA. Tampoco se encontraron diferencias de interés en cuanto a las variables relacionadas con la historia ginecológico-obstétrica en mujeres (Tabla 12), salvo en la utilización de ACO, que fue significativamente mayor en la muestra sometida a densitometría.

Tabla 12. Características de la población con y sin densitometría ósea: parámetros sociodemográficos y ginecológico-obstétricos.

Socio-demográficos	Con DXA n=142	Sin DXA n=647	p
Sexo			
Mujer	107 (75,3)	461 (75,2)	NS
Hombre	35 (24,7)	186 (24,8)	NS
Edad	60,3 ± 13,7	61,7 ± 12,9	NS
Peso (kg)	67 ± 12,6	67,4 ± 12,5	NS
Talla (cm)	158,2 ± 8,2	158,9 ± 9,2	NS
IMC	26,8 ± 4,7	26,6 ± 4,2	NS
Tabaquismo	48 (35,8)	226 (35,3)	NS
Duración del tabaquismo (años)	22,5 ± 14,4	26,9 ± 13,8	NS
Estudios secundarios	39 (29,1)	164 (25,4)	NS
Situación laboral			0,030
Activo	30 (22,6)	98 (15,4)	
Ama de casa	47 (35,3)	210 (33)	
Incapacidad	30 (22,6)	129 (20,2)	
Jubilados	26 (19,5)	200 (31,4)	
Ginecológico-obstétricos	Con DXA n=107	Sin DXA n=461	p
Número de gestaciones	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0,040
Número de hijos vivos	2 (2 - 4)	2 (2 - 3)	NS
Número de abortos	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	NS
Menarquia (años)	12,9 ± 1,5	13,4 ± 2,3	0,010
Menopausia	78 (72,9)	382 (82,9)	0,020
Menopausia precoz	27 (34,6)	78 (20,4)	<0,010
Edad Menopausia (años)	46,2 ± 6	48 ± 5	<0,010
Duración de menopausia (años)	19,3 ± 9,7	17,4 ± 10,3	NS
ACO	38 (39,6)	90 (20,8)	<0,001
Duración de ACO (años)	4 (2 - 9)	3 (1 - 6,5)	NS
THS	11 (14,3)	38 (10,4)	NS
Duración THS (años)	12 (6 - 24)	12 (2 - 48)	NS

Las variables categóricas se expresan como número (%) y las continuas como media ± DE o mediana (p₂₅-p₇₅). El número de gestaciones, hijos vivos y abortos se expresan como número (rango).

En lo relativo a la AR, los pacientes del estudio densitométrico cumplían los criterios de remisión de Pinals con mayor frecuencia y los valores medios del NAT, el HAQ y el índice de Larsen fueron menores que en el resto de la muestra, pero sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron otras diferencias en lo que a las características de la enfermedad o la comorbilidad respecta (Tabla 13).

Tabla 13. Características diferenciales de la población con densitometría ósea: parámetros relacionados con la AR.

	Con DXA n=147	Sin DXA n=647	p
Duración AR (años)	9,9 ± 7,1	10,2 ± 8,1	NS
ARC (< 2 años)	11 (8,2)	71 (11,0)	NS
Edad al inicio (años)	47,2 ± 15	48,5 ± 14,7	NS
Edad al diagnóstico (años)	50 ± 14,6	51,5 ± 14,2	NS
Retraso diagnóstico (años)	3 ± 5,2	3,1 ± 5,6	NS
Factor reumatoide	92 (68,7)	486 (75,8)	NS
Clínica extraarticular	63 (47)	276 (42,7)	NS
Comorbilidad	109 (80,7)	516 (79,7)	NS
Remisión	35 (24,6)	104 (16,1)	0,010
Actividad			
NAD	3,5 (1 - 11)	4 (1 - 8)	NS
NAT	2 (0 - 6)	3 (1 - 7)	0,020
EGEP	43,5 ± 17,7	43,7 ± 22,1	NS
VSG	26 ± 20,6	28,3 ± 22,6	NS
DAS28	4,2 ± 1,4	4,2 ± 1,4	NS
PCR	9,2 ± 23,7	11,9 ± 23,6	NS
Capacidad funcional			
HAQ	1,1 ± 0,8	1,2 ± 0,9	0,030
Calidad de vida			
SF-12 físico	40 ± 10,4	39,3 ± 10,9	NS
SF-12 mental	48,1 ± 11,2	48,2 ± 10,9	NS
Daño estructural			
Larsen	50,8 ± 26,1	55,3 ± 26,6	0,040
Repercusión laboral			
ILP	24 (18)	101 (15,9)	NS

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas normales como media ± DE y las no normales como mediana (p₂₅-p₇₅).

Las características de los tratamientos empleados para la AR tampoco mostraron diferencias significativas entre los pacientes de la submuestra sometida a densitometría y el resto de la muestra del estudio (Tabla 14).

Hubo cierta diferencia en el uso de la terapia con calcio y vitamina D, con una frecuencia de prescripción más alta en los individuos de la submuestra densitométrica y una tendencia a una mayor utilización de los agentes antirresortivos en este grupo de sujetos (Tabla 14). En el primer caso, la diferencia se acercó al nivel de significación estadístico, no así en el segundo.

Tabla 14. Características diferenciales de la población con densitometría ósea: parámetros relacionados con los tratamientos de la AR.

	Con DXA n=142	Sin DXA n=647	p
Tratamientos de la AR			
FAME			
Previos	131 (92,2)	616 (95,2)	NS
Actuales	100 (70,4)	492 (76)	NS
Número de FAME	2 (2 - 3)	2 (1 - 3)	NS
Terapia combinada	20 (14,1)	136 (21)	NS
Biológicos (último año)	2 (1,4)	9 (1,4)	NS
Glucocorticoides (> 3 meses)	112 (84,2)	513 (82,7)	NS
Duración de glucocorticoides (años)			
< 1	17 (14,5)	77 (13,8)	NS
1 - 5	59 (50,4)	232 (41,5)	NS
5 - 10	24 (20,5)	148 (26,5)	NS
> 10	17 (14,5)	102 (18,2)	NS
AINE	108 (76,1)	505	NS
Sinoviortesis	9 (6,3)	21 (3,2)	NS
Número de sinoviortesis	1 (0 - 4)	1 (0 - 4)	NS
Cirugía articular	36 (25,3)	160 (24,7)	NS
Número de cirugías	1 (0 - 6)	1 (0 - 6)	NS
Tratamientos de la osteoporosis			
Calcio-vitamina D	22 (15,5)	40 (6,8)	0,001
Bifosfonatos	5 (3,5)	11 (1,7)	0,163

Las variables categóricas se expresan como número (%) y las continuas que no siguen una distribución normal como mediana (p₂₅-p₇₅).

4.4. Estudio transversal

La primera parte del estudio se realizó con los datos obtenidos en la visita inicial. Se estimó la prevalencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas sintomáticas y se analizaron los factores de riesgo relacionados con ambos procesos.

4.4.1. Osteoporosis diagnosticada por criterios densitométricos

La muestra seleccionada para llevar a cabo el estudio densitométrico incluyó a 142 pacientes, mujeres y hombres, de los cuales 43 casos tenían osteoporosis, 56 sujetos tenían osteopenia y en los 43 individuos restantes la masa ósea fue normal.

4.4.1.1. Prevalencia puntual de osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis en la AR se estimó en un 30%, con un IC 95%: entre 16 y 44%. La Tabla 15 muestra las estimaciones por niveles de DMO según las categorías de la OMS. Las estimaciones están ajustadas por el efecto del diseño.

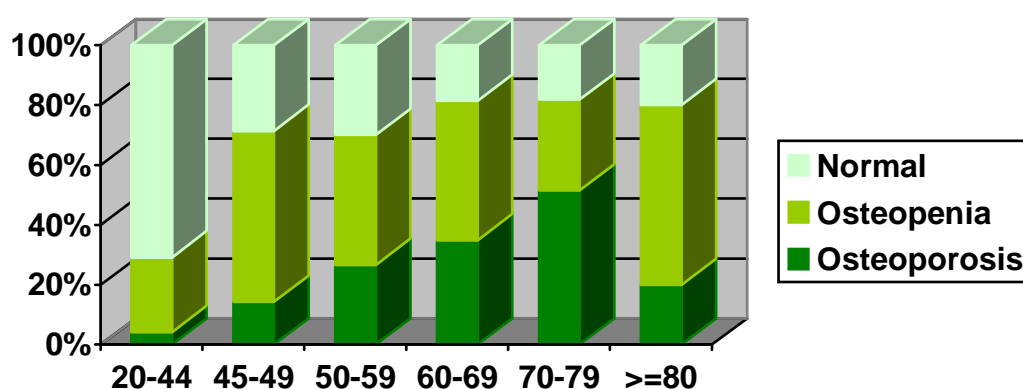
Tabla 15. Prevalencia puntual de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal de acuerdo a los criterios densitométricos de la OMS.

	Prevalencia (%)	IC 95% crudo	IC 95% ajustado	Efecto del diseño
Normalidad	30,3	22,8 - 38,5	17,7 - 42,8	1,841
Osteopenia	39,4	31,3 - 48,0	28,4 - 50,5	1,148
Osteoporosis	30,3	22,8 - 38,5	16,4 - 44,2	2,055

Prevalencia puntual de osteoporosis por grupos de edad

Se observó un aumento progresivo de la prevalencia de osteoporosis con la edad, desde un 4% en menores de 45 años hasta un 52% en la década de los setenta, disminuyendo posteriormente al 20% a partir de los 80 años. En el caso de la osteopenia, la prevalencia fue mayor en el periodo postmenopáusico reciente, se estabilizó entre los 50 y 70 años de edad, para mostrar una reducción en la década de los 70 años, seguida de un marcado incremento de la prevalencia de osteopenia en las edades más tardías (Figura 4). En la Tabla 16 se indica la prevalencia estimada para cada grupo de edad.

Figura 4. Prevalencia de las categorías densitométricas de masa ósea de la OMS estratificadas por grupos de edad.



Prevalencia puntual de osteoporosis por sexos

La prevalencia de osteoporosis en mujeres fue el doble que en hombres (Figura 5 y Tabla 16). Estas diferencias se apreciaron en todos los grupos de edad hasta la década de los 80 años y el incremento de la prevalencia de la osteoporosis con la edad, apreciado en ambos sexos, se inició de 2 a 3 décadas antes en la población femenina que en la masculina (Figuras 6 y 7).

Figura 5. Prevalencia de las categorías densitométricas de masa ósea de la OMS estratificadas por sexos.

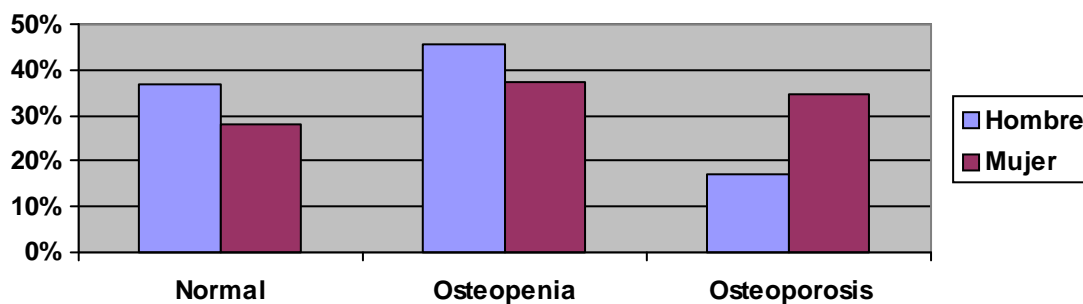


Figura 6. Prevalencia en mujeres de las categorías densitométricas de masa ósea de la OMS estratificadas por grupos de edad.

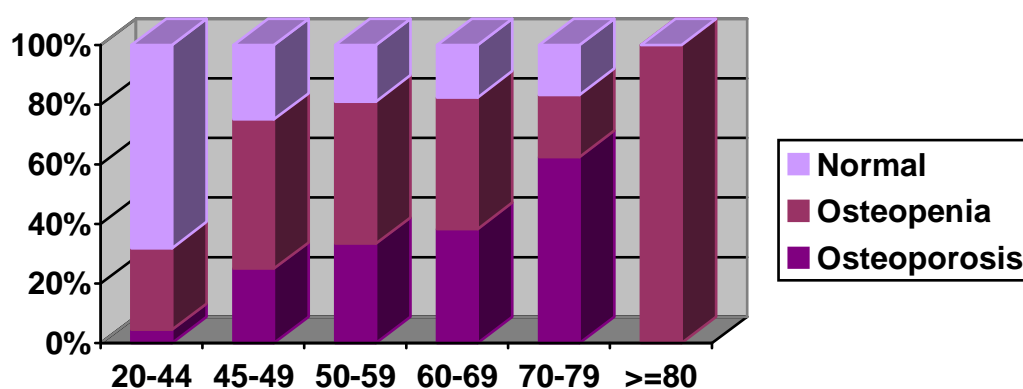
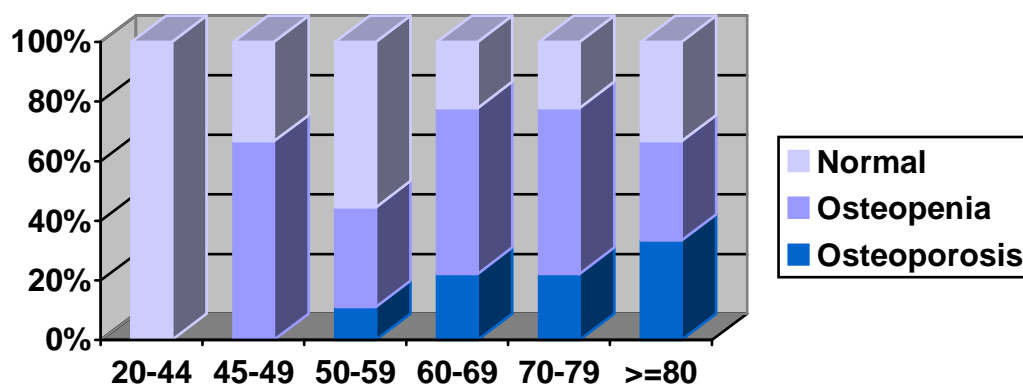


Figura 7. Prevalencia en hombres de las categorías densitométricas de masa ósea de la OMS estratificadas por grupos de edad.



Prevalencia puntual de osteoporosis por localización geográfica

Se apreciaron diferencias en la prevalencia de osteoporosis densitométrica entre CCAA (Figura 8 y Tabla 16).

Figura 8. Prevalencia de las categorías densitométricas de masa ósea de la OMS estratificadas por comunidades autónomas.

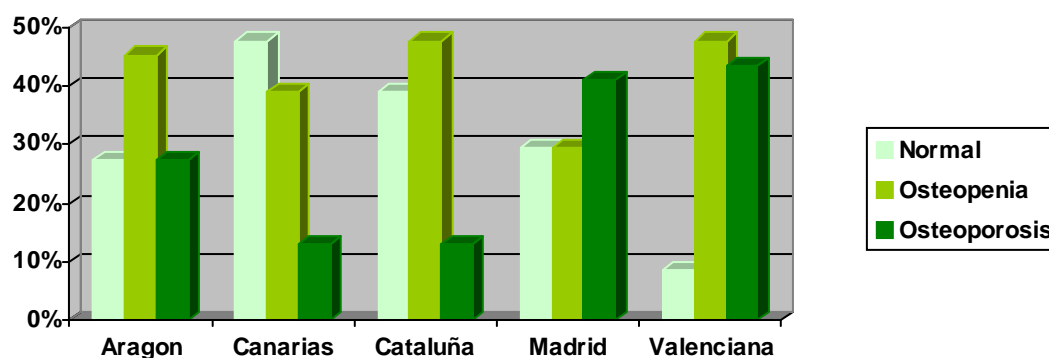


Tabla 16. Prevalencia de la osteoporosis por criterios densitométricos de la OMS estratificada por edad, sexo y CCAA.

	Prevalencia (%)	IC 95% crudo	IC 95% ajustado
Edad			
20 - 44	4,2	0,1 - 21,1	<15,5
45 - 49	14,3	0,4 - 57,9	<45,7
50 - 59	26,7	12,3 - 45,9	11,6 - 41,7
60 - 69	34,9	21,0 - 50,9	11,6 - 58,2
70 - 79	51,5	33,5 - 69,2	19,7 - 83,3
≥ 80	20,0	0,5 - 71,6	<67,3
Sexo			
Hombre	17,1	6,6 - 33,6	0,9 - 33,4
Mujer	34,6	25,6 - 44,4	14,0 - 55,1
CCAA			
Aragón	27,3	10,7 - 50,2	-
Canarias	13,0	2,8 - 33,6	13,0 - 13,0
Cataluña	13,0	2,8 - 33,6	13,0 - 13,0
Madrid	41,2	27,5 - 55,8	29,9 - 52,4
Valenciana	43,5	23,2 - 65,5	43,5 - 43,5

Relación con fracturas prevalentes

La tercera parte (31%) de los pacientes con osteoporosis diagnosticada por los criterios densitométricos de la OMS tenían el antecedente de fracturas osteoporóticas. El análisis por localizaciones mostró que el 7% de los sujetos tenía al menos una fractura vertebral, el 12% había presentado al menos una fractura de Colles y en el 12% las fracturas habían afectado a otras localizaciones periféricas. Ningún paciente con criterios de osteoporosis densitométrica había sufrido fracturas de cadera.

Los pacientes con fracturas osteoporóticas prevalentes registraron una prevalencia más elevada de osteoporosis por criterios densitométricos, como se refleja en la Tabla 17.

Tabla 17. Prevalencia de osteoporosis por criterios densitométricos atendiendo a los antecedentes de fractura.

Fracturas previas	Prevalencia de osteoporosis (%)	IC 95% crudo	IC 95% ajustado	Efecto del diseño
No	23,3	15,9 - 32,0	12,7 - 33,9	1,422
Sí	70,6	44,0 - 89,7	46,3 - 94,9	0,939

4.4.1.2. Estimación de la DMO en columna lumbar en pacientes con AR

La DMO media \pm DE fue de $0,877 \pm 0,022$ gr/cm². En la población femenina dicho valor fue de $0,859 \pm 0,032$ y en la masculina de $0,933 \pm 0,012$. La cifra de T-score media \pm DE fue de $-1,69 \pm 0,22$. Su valor en mujeres fue de $-1,81 \pm 0,29$ y en hombres de $-1,32 \pm 0,21$.

Se apreció una disminución de la DMO con la edad, tanto en mujeres (Tabla 18) como en hombres (Tabla 19).

Tabla 18. Estimación por edad de la DMO lumbar en mujeres con AR.

Edad	DMO media	DE	IC 95%
20 - 44	0,991	0,030	0,918 - 1,065
45 - 49	0,888	0,042	0,785 - 0,991
50 - 59	0,890	0,039	0,795 - 0,985
60 - 69	0,811	0,022	0,756 - 0,866
70 - 79	0,780	0,076	0,593 - 0,967
≥ 80	0,773	0,056	0,635 - 0,911

Tabla 19. Estimación por edad de la DMO en hombres con AR.

Edad	DMO media	DE	IC 95%
20 - 44	1,203	0,139	0,864 - 1,543
45 - 49	1,016	0,052	0,888 - 1,144
50 - 59	0,963	0,040	0,866 - 1,061
60 - 69	0,887	0,049	0,767 - 1,007
70 - 79	0,885	0,031	0,809 - 0,962
≥ 80	0,855	0,078	0,665 - 1,046

4.4.1.3. Factores de riesgo asociados a una DMO baja

Los resultados del análisis bivariado se presentan en las Tablas 20 a 25. No se demostró una asociación estadísticamente significativa de la DMO con la mayoría de los factores sociodemográficos, relacionados con la AR o su tratamiento o con el tratamiento concomitante, que fuera independiente claramente de la edad o el sexo.

Pueden, no obstante, destacarse algunas asociaciones interesantes, que sí logran significación estadística, con los siguientes factores:

- Aumentan la DMO: cada kilogramo de peso, recibir hipoglicemiantes, cardiotónicos o hipolipemiantes.
- Disminuyen la DMO: cada cirugía a la que se somete el paciente en relación con la AR y cada punto que aumenta el SF-12 (mental). Haber recibido GC entre 5 y 10 años se aproxima a la significación estadística.

Tabla 20. Análisis bivariado de la asociación entre la DMO y los factores socio-demográficos.

	Sin ajustar				Ajustado por edad y sexo			
	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>
Sexo								
Hombres	1				1			
Mujeres	-0,073	-0,139	-0,008	0,028	-0,097	-0,156	-0,038	0,001
Edad (por año)	-0,005	-0,007	-0,003	<0,001	-0,005	-0,007	-0,003	<0,001
20-44	1				1			
45-49	-0,066	-0,202	0,070	NS	-0,099	-0,233	0,034	NS
50-59	-0,097	-0,183	-0,010	0,028	-0,118	-0,203	-0,033	0,007
60-69	-0,182	-0,263	-0,102	<0,001	-0,194	-0,273	-0,116	<0,001
70-79	-0,200	-0,285	-0,115	<0,001	-0,218	-0,301	-0,135	<0,001
≥ 80	-0,187	-0,342	-0,031	0,019	-0,237	-0,391	-0,083	0,003
Peso (por Kg)	0,003	0,001	0,006	0,001	0,002	0,000	0,004	0,021
Peso bajo (< 55 kg)	-0,101	-0,176	-0,027	0,008	-0,073	-0,140	-0,006	0,031
Talla (por cm)	0,007	0,004	0,011	<0,001	0,003	-0,001	0,007	NS
IMC (por punto)	0,002	-0,003	0,009	NS	0,004	-0,001	0,010	NS
Delgadez	-0,114	-0,288	0,059	NS	-0,122	-0,276	0,030	NS
Sobrepeso	0,036	-0,030	0,104	NS	0,040	-0,019	0,099	NS
Obesidad	0,024	-0,056	0,105	NS	0,055	-0,016	0,127	NS
Fumador	0,109	0,050	0,169	<0,001	0,068	-0,008	0,145	NS
Tiempo (por año)	-0,001	-0,004	0,003	NS	0,001	-0,003	0,004	NS

Tabla 21. Análisis bivariado de la asociación entre la DMO y las características clínicas básicas de la AR.

	Sin ajustar				Ajustado por edad y sexo			
	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>
Edad al inicio (por año)	-0,002	-0,004	-0,001	0,004	0,001	-0,001	0,005	NS
Edad al diagnóstico (por año)	-0,003	-0,005	-0,001	0,001	0,001	-0,001	0,006	NS
Retraso diagnóstico (por año)	-0,002	-0,008	0,002	NS	0,002	-0,005	0,004	NS
Duración de la AR (por año)	-0,005	-0,009	-0,001	0,015	0,001	-0,006	0,001	NS
ARC	0,088	-0,019	0,195	NS	0,049	-0,068	0,126	NS
Factor reumatoide	-0,013	-0,077	0,050	NS	0,029	-0,109	0,006	NS
Clínica extraarticular	-0,029	-0,088	0,030	NS	0,026	-0,082	0,022	NS
Comorbilidad	-0,043	-0,117	0,031	NS	0,036	-0,028	0,115	NS
Remisión	-0,017	-0,084	0,049	NS	0,030	-0,083	0,038	NS
ILP por AR	-0,019	-0,097	0,057	NS	0,034	-0,115	0,021	NS

Tabla 22. Análisis bivariado de la asociación entre la DMO y los parámetros de actividad, daño radiológico y calidad de vida de la AR.

	Sin ajustar				Ajustado por edad y sexo			
	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>
Actividad								
NAD	0,001	-0,003	0,004	NS	0,001	-0,002	0,005	NS
NAT	0,001	-0,005	0,008	NS	0,001	-0,005	0,007	NS
EVGP	0,000	-0,001	0,001	NS	0,001	-0,001	0,002	NS
VSG	-0,000	-0,001	0,001	NS	0,000	-0,001	0,001	NS
PCR	-0,000	-0,001	0,001	NS	-0,001	-0,001	0,001	NS
DAS28	-0,004	-0,025	0,016	NS	0,003	-0,015	0,023	NS
DAS28 estratificado								
< 2,6	1	-	-	1	-	-		
2,6 - 3,1	-0,014	-0,168	0,140	NS	-0,009	-0,151	0,132	NS
3,2 - 5,1	-0,025	-0,120	0,071	NS	-0,003	-0,095	0,088	NS
> 5,1	-0,011	-0,116	0,093	NS	0,015	-0,085	0,115	NS
Capacidad funcional								
HAQ	-0,032	-0,069	0,004	NS	-0,005	-0,039	0,029	NS
Calidad de vida								
SF-12 físico	-0,001	-0,004	0,001	NS	-0,002	-0,004	0,000	NS
SF-12 mental	-0,001	-0,004	0,001	NS	-0,002	-0,005	-0,001	0,016
Daño estructural								
Índice de Larsen	-0,001	-0,002	-0,000	0,007	-0,001	-0,001	0,000	NS

Tabla 23. Análisis bivariado de la asociación entre la DMO y los tratamientos de la AR.

	Sin ajustar				Ajustado por edad y sexo			
	Coeficiente β	IC 95%		p	Coeficiente β	IC 95%		p
GC (> 3 meses)	-0,049	-0,130	0,032	NS	-0,031	-0,105	0,041	NS
Duración de GC (años)								
< 2	1	-	-	1	-	-		
2 - 4	-0,048	-0,144	0,048	NS	-0,065	-0,151	0,020	NS
5 - 10	-0,092	-0,203	0,018	NS	-0,098	-0,197	-0,000	0,050
> 10	-0,101	-0,222	0,018	NS	-0,082	-0,190	0,024	NS
FAME actuales	0,069	0,007	0,131	0,028	0,036	-0,020	0,404	NS
FAME previos	0,090	-0,016	0,197	NS	0,036	-0,060	0,132	NS
Número de FAME previos	-0,001	-0,018	0,015	NS	-0,006	-0,020	0,008	NS
Terapia combinada	0,060	-0,021	0,142	NS	0,028	-0,044	0,102	NS
Nunca metotrexate	0,003	-0,072	0,079	NS	0,034	-0,034	0,104	NS
Nunca leflunomida	-0,031	-0,100	0,036	NS	-0,016	-0,076	0,044	NS
Biológicos (último año)	-0,110	-0,354	0,133	NS	-0,121	-0,335	0,093	NS
AINE	0,047	-0,019	0,115	NS	0,030	-0,031	0,091	NS
Sinoviortesis	0,036	-0,081	0,154	NS	0,009	-0,096	0,114	NS
Número de sinoviortesis	0,044	-0,010	0,099	NS	0,031	-0,017	0,080	NS
Cirugía	-0,064	-0,129	0,001	0,054	-0,046	-0,104	0,011	NS
Número de cirugías	-0,037	-0,063	-0,011	0,004	-0,028	-0,051	-0,005	0,017

Tabla 24. Análisis bivariado de la asociación entre la DMO y los tratamientos concomitantes.

	Sin ajustar				Ajustado por edad y sexo			
	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>
Antidepresivos	0,070	-0,037	0,178	NS	0,060	-0,035	0,156	NS
Hipoglicemiantes	0,106	-0,005	0,218	NS	0,126	0,028	0,224	0,012
Diuréticos	-0,048	-0,135	0,037	NS	0,017	-0,062	0,096	NS
Gastroprotectores	-0,023	-0,104	0,058	NS	-0,014	-0,085	0,056	NS
Antipsicóticos	0,183	-0,158	0,525	NS	0,321	0,020	0,621	NS
Hipnóticos	0,001	-0,086	0,088	NS	0,047	-0,030	0,125	NS
Antihipertensivos	-0,040	-0,111	0,029	NS	0,028	-0,037	0,094	NS
Cardiotónicos	0,064	-0,034	0,163	NS	0,146	0,059	0,234	0,001
Hormonas tiroideas	-0,034	-0,148	0,078	NS	-0,031	-0,132	0,070	NS
Hipolipemiantes	0,078	-0,021	0,178	NS	0,114	0,026	0,201	0,001

Tabla 25. Análisis bivariado de la asociación entre la DMO y la historia ginecológico-obstétrica.

	Sin ajustar				Ajustado por edad y sexo			
	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>	Coeficiente β	IC 95%		<i>p</i>
Número de embarazos	-0,006	-0,022	0,010	NS	0,006	-0,008	0,022	NS
Número de abortos	-0,020	-0,053	0,011	NS	-0,011	-0,041	0,017	NS
Número de hijos	-0,001	-0,020	0,018	NS	0,016	-0,002	0,035	NS
Edad de menarquia	-0,014	-0,037	0,007	NS	-0,005	-0,026	0,015	NS
Menopausia actual	-0,124	-0,195	-0,053	0,001	-0,026	-0,109	0,056	NS
Edad de menopausia	0,001	-0,005	0,007	NS	0,001	-0,005	0,007	NS
Duración de menopausia	-0,002	-0,006	0,001	NS	-0,001	-0,007	0,005	NS
Menopausia precoz	0,009	-0,069	0,088	NS	-0,022	-0,104	0,059	NS
ACO	0,116	0,049	0,183	0,001	0,060	-0,011	0,131	NS
Duración de ACO	-0,002	-0,013	0,009	NS	-0,005	-0,015	0,004	NS
Estrógenos	-0,004	-0,110	0,100	NS	-0,019	-0,123	0,084	NS
Duración de estrógenos	0,001	-0,007	0,008	NS	0,005	-0,001	0,012	NS

El análisis de regresión lineal múltiple identificó al sexo femenino, la edad y una duración de la terapia con GC de 2 a 10 años como las variables que presentaron una correlación directa estadísticamente significativa con la DMO. El peso se correlacionó de forma inversa con la DMO (Tabla 26).

Se probaron dos modelos, uno ajustando por el uso de fármacos para la osteoporosis y otro sin ajustar. Ambos fueron igualmente explicativos.

Tabla 26. Análisis de regresión lineal múltiple de los factores asociados a cambios en la DMO.

	Coefficiente β	IC 95%		p
Modelo sin fármacos de osteoporosis				
Sexo femenino	-0,120	-0,188	-0,053	0,001
Edad	-0,005	-0,007	-0,003	<0,001
Peso	0,003	0,000	0,005	0,020
SF-12 mental	-0,003	-0,005	-0,000	0,033
Duración de GC (años)				
< 2	1	-	-	
2 - 4	-0,095	-0,190	-0,001	0,048
5 - 10	-0,143	-0,250	-0,037	0,009
> 10	-0,087	-0,201	0,027	0,132
Modelo con fármacos de osteoporosis				
Sexo femenino	-0,123	-0,190	-0,056	<0,001
Edad	-0,005	-0,007	-0,002	<0,001
Peso	0,002	-0,000	0,005	0,076
SF-12 mental	-0,003	-0,005	-0,000	0,023
Duración de GC (años)				
< 2	1	-	-	
2 - 4	-0,100	-0,195	-0,004	0,041
5 - 10	-0,142	-0,248	-0,035	0,009
> 10	-0,097	-0,211	0,017	0,096

4.4.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en la AR

4.4.2.1. Estimación de la prevalencia acumulada

Noventa y ocho pacientes habían presentado un total de 128 fracturas osteoporóticas sintomáticas, de cualquier localización, durante el periodo transcurrido desde el diagnóstico de la AR hasta la visita inicial del estudio.

Las fracturas fueron únicas en el 75% de los casos (73 pacientes) y múltiples en el 26% restante (25 pacientes). La mayoría de los pacientes con fracturas múltiples presentaron dos episodios (18 pacientes), siendo el número máximo de fracturas de tres (7 pacientes).

La estimación de la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas sintomáticas de localización axial o periférica, ajustada por el efecto del diseño, fue del 12,7% [IC 95%, 9,3 - 15,9].

Se estimó la prevalencia acumulada, ajustada por el efecto del diseño, de las fracturas osteoporóticas clínicas en función de su localización, de los grupos de edad, del sexo, del uso de GC y de las CCAA de origen.

Prevalencia por localización de la fractura

Las fracturas más frecuentes fueron las vertebrales (47% de todas las fracturas), habiéndose comunicado 60 casos en 53 pacientes. Las fracturas de cadera y de Colles fueron igualmente frecuentes, suponiendo cada una de ellas un 12% del conjunto total de fracturas. Se computaron 15 fracturas de cadera en 14 pacientes y 15 fracturas de Colles en 15 pacientes. Un 30% de las fracturas ocurrió en otras localizaciones (38 casos en 31 pacientes), entre las que se registraron 15 fracturas de los miembros superiores (húmero, cúbito-radio), 14 fracturas de los miembros inferiores (fémur, tibia, peroné, tobillo y pie), 6 fracturas de pelvis y 3 fracturas costales. Las fracturas de húmero fueron las más prevalentes de este último grupo (14 casos).

Entre los pacientes que habían tenido alguna fractura, un 40% había sufrido sólo fracturas vertebrales, un 45% sólo periféricas y el 16% había sufrido al menos una fractura axial y otra periférica.

La Tabla 27 muestra la estimación de la prevalencia acumulada de fracturas por 100 pacientes, expresada por tipo o localización de la fractura.

Tabla 27. Prevalencia acumulada de fracturas por 100 pacientes con AR, por localización y global.

	Prevalencia (%)	IC 95% crudo	IC 95% ajustado por diseño	Efecto diseño
Vertebrales	6,7	5,1 - 8,7	4,2 - 9,2	1,910
Periféricas	7,4	5,5 - 9,2	5,1 - 9,7	1,478
Cadera	1,8	0,9 - 2,9	0,7 - 2,8	1,130
Colles	1,9	1,1 - 3,1	0,5 - 3,3	1,874
Otras	3,9	2,7 - 5,5	2,5 - 5,3	1,007
Global	12,7	10,2 - 14,9	9,3 - 15,9	1,859

Prevalencia acumulada en función de la edad

Se calculó la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas en los distintos grupos etarios, observándose un incremento progresivo de la misma, de carácter exponencial, con la edad. No habían acontecido fracturas osteoporóticas en los pacientes menores de 50 años y la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas fue máxima a partir de la década de los 80 años (Tabla 28).

Prevalencia acumulada de fracturas en función del sexo

La prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas fue mayor en las mujeres que en los hombres, en una proporción 3:1 (Tabla 28). Al estratificar por grupos de edad, se aprecia que dicha diferencia se mantiene en todos los estratos, aunque la diferencia entre hombres y mujeres es máxima en edades

comprendidas entre los 60 y 70 años, franja en la que los hombres aún no han acumulado tantas fracturas. Como era de esperar, la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas fue máxima en pacientes con edades a partir de los 80 años de edad en ambos sexos.

Tabla 28. Prevalencia acumulada de fracturas, estratificada por grupos de edad y sexo.

Edad	Prevalencia de fracturas osteoporóticas % (IC95% ajustado por efecto del diseño)		
	Total	Mujeres	Varones
20 - 44	-	-	-
45 - 49	-	-	-
50 - 59	6,5 (2,7 - 10,3)	7,7 (2,9 -12,5)	2,7 (0,0 - 7,8)
60 - 69	12,4 (8,1 - 16,8)	16,3 (10,7 - 21,9)	1,5 (0,0 - 4,4)
70 - 79	20,3 (12,1 - 28,6)	26,4 (15,1 - 37,7)	9,8 (2,5 - 17,2)
≥80	45,8 (31,7 -59,9)	52,8 (37,7 - 67,8)	25,0 (0,0 - 52,2)
Total	12,7 (9,3 - 15,9)	15,6 (11,6 - 19,6)	5,1 (1,7 - 8,4)

Prevalencia acumulada en función del tratamiento con GC

Los pacientes que habían recibido tratamiento con GC por periodos superiores a 3 meses en alguna ocasión desde el diagnóstico de la AR, mostraron una tendencia a presentar un mayor porcentaje de fracturas osteoporóticas sintomáticas en todas las localizaciones, con la excepción de las fracturas de Colles, que mostraron una tendencia inversa. Todos los pacientes que presentaron fracturas osteoporóticas periféricas distintas a la cadera o Colles habían tomado GC (Tabla 29).

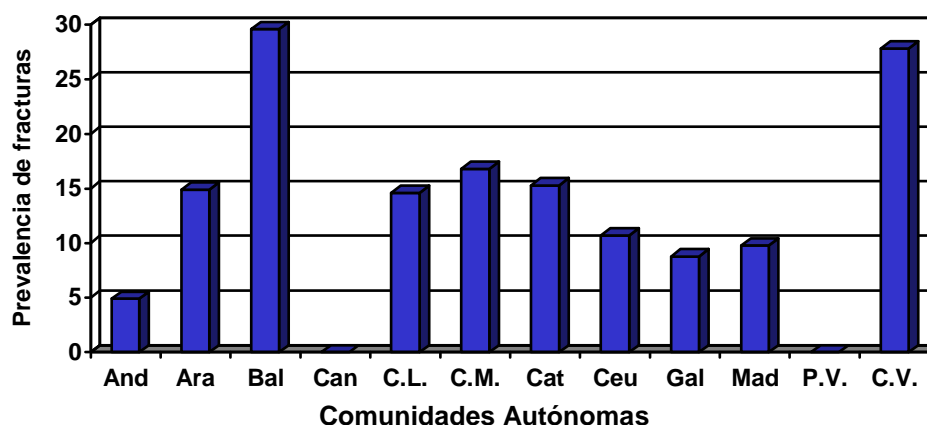
Tabla 29. Prevalencia de fracturas en función del uso de GC.

Prevalencia de fracturas osteoporóticas % (IC95% ajustado por efecto del diseño)		
	Con GC	Sin GC
Vertebrales	7,6 (4,7 - 10,5)	2,5 (0,2 - 5,2)
Periféricas	8,1 (5,6 - 10,6)	4,1 (0,9 - 9,2)
Cadera	2,0 (0,8 - 3,2)	0,8 (0,7 - 2,4)
Colles	1,7 (0,5 - 2,9)	3,3 (1,7 - 8,3)
Otras	4,7 (2,9 - 6,4)	-
Global	13,8 (10,0 - 17,6)	6,7 (0,01 - 13,3)

Prevalencia acumulada en función de la CCAA

Se encontraron diferencias significativas entre las distintas CCAA ($p=0,002$). Los resultados se muestran en la Figura 9.

Figura 9. Prevalencia acumulada de fracturas por ubicación geográfica.



And: Andalucía; Ara: Aragón; Bal: Baleares; Can: Canarias; C.L.: Castilla León; C.M.: Castilla La Mancha; Cat: Cataluña; Ceu: Ceuta; Gal: Galicia; Mad: Madrid; P.V.: País Vasco; C.V.: Comunidad Valenciana.

Las diferencias encontradas entre las CCAA no pudieron ser analizadas en mayor profundidad debido a que el muestreo no se estratificó por dicha variable y, por lo tanto, el número de pacientes seleccionados en cada una de ellas no fue proporcional a su población.

4.4.2.2. Factores de riesgo asociados a las fracturas osteoporóticas

Las Tablas 30 a 35 muestran el resultado del análisis bivariado, previo y posterior al ajuste por edad y sexo, entre el haber presentado o presentar una fractura osteoporótica sintomática y los distintos grupos de variables del estudio.

Las fracturas osteoporóticas sintomáticas se asociaron significativamente con diferentes variables sociodemográficas (Tabla 30), en concreto con la edad, el sexo femenino y por cada punto de disminución del IMC respecto de la media. Algunas asociaciones estaban claramente influenciadas por la edad y sobre todo por el sexo, de modo que disminuyeron su significación estadística con el ajuste, como el peso y la talla, o la perdieron, en el caso del hábito tabáquico.

El hecho de tener una medición diagnóstica de osteoporosis también apareció asociado con el haber tenido fracturas, independientemente del sexo o la edad.

Dentro de los factores relacionados con la AR (Tablas 31 y 32), mostraron una asociación independiente de la edad y el sexo: la edad al inicio y la duración de la AR, el HAQ, tanto por cada incremento como analizando el HAQ de forma categórica ($>1,250$) y el índice de Larsen. La calidad de vida (SF-12 componente físico) también se asoció a la acumulación de fracturas osteoporóticas. Las siguientes variables clínicas tienen un efecto mediado por la edad o el sexo, que se demuestra por la pérdida de significación tras el ajuste: el retraso diagnóstico, la presencia de comorbilidad y el DAS28. La asociación con otras variables no logró un nivel de significación $p<0,001$ en nuestro análisis pero sí se encontró dentro de la significación ($p<0,05$): el percibir ILP por artritis y el presentar manifestaciones extra-articulares.

Tabla 30. Análisis bivariado, crudo y ajustado por la edad y el sexo, de la asociación entre las fracturas osteoporóticas sintomáticas y los factores socio-demográficos o el diagnóstico de osteoporosis por densitometría.

	Con fractura	Sin fractura	<i>p</i>	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)	<i>p</i>
Sexo						
Hombre	11 (11)	210 (30)		1	1	-
Mujer	87 (89)	481 (70)	<0,001	3,45 (1,79 - 7,31)	4,34 (2,21 - 8,52)	<0,001
Edad	71 ± 9	60 ± 12	< 0,001	3,63 (2,29 - 5,74)	1,10 (1,07 - 1,12)	<0,001
50 - 60	10 (10)	149 (22)	-	1	1	-
60 - 69	32 (33)	230 (33)	<0,001	4,13 (1,67 - 4,48)	4,23 (2,03 - 8,82)	<0,001
70 - 79	34 (35)	137 (20)	<0,001	7,37 (6,28 - 24,90)	8,57 (4,08 - 18,01)	<0,001
≥ 80	22 (22)	26 (5)	<0,001	25,13 (10,76 - 58,69)	27,72 (11,63 - 66,07)	<0,001
Peso (kg)	60 ± 12	68 ± 12	<0,001	0,39 (0,18 - 0,76)	0,96 (0,94 - 0,98)	0,001
Peso bajo (<55 kg)	31 (32)	83 (12)	<0,001	3,44 (2,03 - 5,71)	2,10 (1,21 - 3,62)	0,008
Talla (cm)	153 ± 9	159 ± 8	<0,001	0,28 (0,13 - 0,56)	0,96 (0,93 - 0,99)	0,030
IMC	25 ± 4	26 ± 4	0,006	0,13 (0,03 - 0,50)	0,92 (0,87 - 0,98)	<0,001
IMC bajo (<20)	7 (7)	6 (1)	<0,001	8,93 (2,49 - 32,79)	6,29 (1,64 - 24,13)	0,007
Tabaquismo	15 (15)	259 (38)	<0,001	0,29 (0,15 - 0,52)	1,01 (0,43 - 2,37)	NS
Duración del tabaquismo	30 (20 - 40)	24 (15 - 36)	NS	1,33 (0,29 - 4,99)	0,99 (0,96 - 1,04)	NS
Estudios secundarios	19 (19)	184 (27)	0,110	0,65 (0,36 - 1,12)	1,40 (0,78 - 2,54)	NS
Osteoporosis diagnosticada por DXA	23 (44)	49 (13)	<0,001	6,77 (3,49 - 13,16)	5,08 (2,52 - 10,23)	<0,001

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas normales como media ± DE y las no normales como mediana (p₂₅ - p₇₅).

* Ajustada por la edad para el análisis de la influencia del sexo y por el sexo para el análisis de la edad. En el resto de las variables se ajustó por la edad y el sexo

Tabla 31. Análisis bivariado, crudo y ajustado por la edad y el sexo, de la asociación entre las fracturas osteoporóticas sintomáticas y las características clínicas básicas de la AR.

	Con fractura	Sin fractura	<i>p</i>	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)	<i>p</i>
Edad al diagnóstico (años)	58 ± 14	50 ± 14	<0,001	2,00 (1,25 - 3,18)	0,95 (0,93 - 0,98)	<0,001
Edad al inicio (años)	53 ± 15	47 ± 14	<0,001	1,52 (0,93 - 2,45)	0,96 (0,94 - 0,98)	<0,001
Duración AR (años)	14 ± 9	9 ± 7	<0,001	2,73 (1,71 - 4,31)	1,05 (1,02 - 1,07)	<0,001
< 2	4 (4)	78 (11)	0,001	1	1	-
2 - 4	16 (16)	136 (20)		2,29 (0,74 - 7,10)	2,08 (0,62 - 7)	NS
5 - 10	18 (18)	197 (29)		1,78 (0,58 - 5,43)	1,65 (0,50 - 5,46)	NS
>10	60 (61)	271 (40)		4,32 (1,52 - 12,25)	3,89 (1,26 - 11,94)	0,020
Retraso diagnóstico (años)	5 ± 8	3 ± 5	0,002	1,89 (1,18 - 3,0)	1,03 (0,99 - 1,06)	NS
Factor reumatoide	69 (70)	509 (75)	NS	0,78 (0,48 - 1,30)	1,05 (0,63 - 1,75)	NS
Clínica extra-articular	54 (55)	282 (42)	0,013	1,70 (1,11 - 2,61)	1,83 (1,15 - 2,92)	0,010
Comorbilidad	86 (88)	532 (79)	0,037	1,94 (1,03 - 3,65)	1,14 (0,58 - 2,25)	NS
Remisión	18 (12)	127 (18)	0,139	0,62 (0,30 - 1,18)	0,63 (0,32 - 1,24)	0,181
ILP por artritis	20 (21)	105 (16)	0,176	1,45 (0,85 - 2,47)	2,73 (1,48 - 5,03)	0,001

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas con distribución normal como media ± DE.

* Se ajustó por la edad y el sexo.

Tabla 32. Análisis bivariado, crudo y ajustado por la edad y el sexo, de la asociación entre las fracturas osteoporóticas sintomáticas y la actividad clínico-analítica, capacidad funcional, daño radiológico y calidad de vida.

	Con fractura	Sin fractura	<i>p</i>	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)	<i>p</i>
Actividad						
NAD	4 (1 - 11)	4 (1 - 8)	NS	1,09 (0,68 - 1,72)	1,02 (0,99 - 1,05)	NS
NAT	3 (1 - 7)	3 (0 - 6)	NS	1,30 (0,81 - 2,08)	1,02 (0,97 - 1,07)	NS
EGEP	49 ± 21	43 ± 21	0,006	1,14 (0,67 - 1,88)	1,01 (1,0 - 1,02)	0,017
VSG	34 ± 24	27 ± 22	0,003	1,54 (0,97 - 2,47)	1,01 (0,99 - 1,02)	0,140
DAS28	4,6 ± 1,3	4,2 ± 1,4	0,001	1,27 (1,07 - 1,50)	1,16 (0,97 - 1,38)	0,099
< 2,6	6 (7)	86 (14)		1	1	-
2,6 - 3,2	6 (7)	57 (9)	0,024	1,49 (0,46 - 4,85)	1,21 (0,34 - 4,27)	NS
3,2 - 5,1	40 (45)	296 (49)		1,93 (0,79 - 4,72)	1,38 (0,52 - 3,66)	NS
> 5,1	37 (41)	166 (27)		3,20 (1,30 - 7,87)	2,40 (0,89 - 6,46)	NS
PCR	11 ± 17	12 ± 25	NS	1,01 (0,58 - 1,70)	0,99 (0,98 - 1,01)	NS
Capacidad funcional						
HAQ	1,8 ± 0,9	1,1 ± 0,8	<0,001	2,62 (1,47 - 4,94)	2,02 (1,52 - 2,70)	<0,001
HAQ >1,250	276 (41)	69 (70)	<0,001	3,47 (2,15 - 5,71)	2,57 (1,57 - 4,20)	<0,001
Calidad de vida						
SF-12 físico	33 (27 - 44)	38 (32 - 48)	<0,001	0,96 (0,94 - 0,98)	0,96 (0,94 - 0,98)	<0,001
SF-12 mental	52 (42 - 59)	51 (39 - 57)	NS	1,45 (0,88 - 2,34)	1,01 (0,99 - 1,04)	NS
Daño estructural						
Índice de Larsen	71 (32)	52 (25)	<0,001	3,51 (2,14 - 5,76)	1,02 (1,01 - 1,03)	<0,001

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas con distribución normal como media ± DE.

* Se ajustó por la edad y el sexo.

En relación con los tratamientos recibidos (Tablas 33 y 34), el número de FAME previos era la única variable que se asoció tras el ajuste por la edad y el sexo. Lograron significación estadística, aunque con una p pequeña ($p < 0,05$) las asociaciones con GC por más de 10 años y con el número de cirugías.

La utilización previa, a lo largo de la evolución de la AR, de algunos FAME como la ciclofosfamida ($OR_{ajustado}$ 3,45 [IC95%: 1,01 - 11,79]), el clorambucil ($OR_{ajustado}$ 4,46 [IC95%: 1,31 - 15,20]) o la D-penicilamina ($OR_{ajustado}$ 2,37 [IC95%: 1,30 - 4,33]) se asoció con un incremento de la probabilidad de haber tenido fracturas osteoporóticas clínicas. No se encontró asociación con el resto de FAME, incluido el metotrexato ($OR_{ajustado}$ 1,59 [IC95%: 0,94 - 2,70]).

Ningún tratamiento concomitante actual se asociaba significativamente con la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas tras el ajuste por edad y sexo.

Tabla 33. Análisis bivariado, crudo y ajustado por la edad y el sexo, de la asociación entre las fracturas osteoporóticas sintomáticas y los tratamientos de la AR.

	Con fractura	Sin fractura	<i>p</i>	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)	<i>p</i>
FAME						
Previo	92 (94)	655 (95)	NS	0,84 (0,34 - 2,51)	2,58 (0,95 - 7,05)	0,064
Actual	74 (76)	518 (75)	NS	1,03 (0,62 - 1,76)	1,58 (0,92 - 2,72)	0,097
Número de FAME	3 (2 - 4)	2 (1 - 3)	0,002	1,60 (1,02 - 2,51)	1,36 (1,18 - 1,57)	<0,001
Terapia combinada	13 (13)	143 (21)	0,087	0,59 (0,29 - 1,09)	1,17 (0,60 - 2,28)	NS
Biológicos (último año)	1 (1)	10 (1)	NS	0,70 (0,02 - 5,03)	1,93 (0,22 - 17,01)	NS
GC (> 3 meses)	88 (92)	556 (83)	0,032	2,23 (1,05 - 4,74)	1,92 (0,87 - 4,23)	0,105
Duración de GC (años)						
<1	4 (5)	90 (15)	-	1	1	-
1 - 5	31 (35)	260 (44)	0,070	2,68 (0,92 - 7,81)	2,55 (0,83 - 7,86)	0,103
5 - 10	28 (32)	144 (25)	0,007	4,37 (1,48 - 12,89)	3,97 (1,27 - 12,43)	0,018
>10	26 (29)	93 (16)	0,001	6,29 (2,11 - 18,74)	6,26 (1,97 - 19,92)	0,002
AINE (alguna vez)	62 (63)	551 (80)	<0,001	0,44 (0,27 - 0,71)	0,66 (0,39 - 1,09)	0,107
Sinoviortesis	4 (4)	26 (4)	NS	1,09 (0,37 - 3,19)	1,43 (0,43 - 4,75)	NS
Cirugía articular	32 (33)	164 (24)	0,057	1,56 (0,99 - 2,46)	1,69 (1,03 - 2,79)	0,037
Número de cirugías	1 (0 - 7)	0 (0 - 5)	0,015	1,24 (1,04 - 1,48)	1,30 (1,07 - 1,57)	0,007

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas sin distribución normal como mediana (p_{25} - p_{75}). * Se ajustó por la edad y el sexo.

Tabla 34. Análisis bivariado, crudo y ajustado por edad y sexo, de la asociación entre las fracturas osteoporóticas sintomáticas y los tratamientos concomitantes.

	Con fractura	Sin fractura	<i>p</i>	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)	<i>p</i>
Diuréticos	21 (21)	70 (11)	0,002	2,32 (1,28 - 4,08)	1,09 (0,60 - 1,99)	NS
Hipolipemiantes	9 (9)	45 (7)	NS	1,41 (0,59 - 3,06)	1,28 (0,57 - 2,86)	NS
Protectores gástricos	14 (14)	74 (11)	NS	1,39 (0,69 - 2,62)	1,16 (0,60 - 2,27)	NS
Hormonas tiroideas	3 (3)	29 (4)	NS	0,70 (0,13 - 2,33)	0,49 (0,14 - 1,74)	NS
Hipnóticos	15 (16)	69 (10)	0,129	1,60 (0,81 - 2,98)	0,99 (0,51 - 1,94)	NS
Antihipertensivos	33 (33)	129 (19)	0,001	2,21 (1,35 - 3,57)	1,12 (0,68 - 1,86)	NS
Antidepresivos	11 (11)	65 (10)	NS	1,73 (0,54 - 2,35)	0,97 (0,46 - 2,01)	NS
Antipsicóticos	3 (3)	8 (1)	0,160	2,62 (0,45 - 11,13)	0,75 (0,17 - 3,27)	NS
Hipoglicemiantes	3 (3)	32 (5)	NS	0,63 (0,12 - 2,08)	0,56 (0,16 - 1,95)	NS
Tratamientos para la osteoporosis						
Calcio-vitamina D	14 (14)	52 (8)	0,026	2,05 (1,09 - 3,85)	1,36 (0,69 - 2,68)	NS
Bifosfonatos	5 (5)	11 (2)	0,021	3,32 (1,13 - 9,78)	2,11 (0,63 - 7,02)	NS

Las variables se expresan como número (%).

* Ajustada por la edad y el sexo.

Factores asociados a la prevalencia de los tipos específicos de fracturas

Las características de los pacientes que presentaron cada uno de los distintos tipos de fracturas y el análisis bivariado por factores con la medida de su efecto, ajustado por la edad y el sexo, se exponen en las Tablas 35 y 36.

Los factores asociados no varían mucho entre los diferentes tipos de fracturas. Quizás cabe destacar la mayor relación de la clínica extra-articular con fracturas de cadera que con cualquier otra localización.

La prevalencia acumulada de **fracturas vertebrales** sintomáticas aumentó de forma estadísticamente significativa con la edad, el sexo femenino, la duración de la AR, con incrementos en las puntuaciones del HAQ y del Larsen, con el número de FAME previos, la duración de la terapia GC superior a 10 años y el antecedente de cirugía ortopédica. Por el contrario, disminuyó de forma estadísticamente significativa con el IMC, la edad al inicio de la AR y la puntuación en el SF-12 (físico). Hubo tres tendencias a recalcar, relacionadas con el uso de GC, calcio-vitamina D y bifosfonatos, que perdieron la significación estadística tras ajustar por la edad y el sexo.

Los pacientes que habían tenido alguna **fractura de cadera** eran todas mujeres y ninguna recibía suplementos de calcio o vitamina D ni bifosfonatos a la entrada de la cohorte. Se mantiene la asociación con la edad, el HAQ, un SF-12 disminuido y el antecedente de cirugía ortopédica. A diferencia de las fracturas vertebrales, no se halló asociación entre estas fracturas de cadera y el IMC, la edad de inicio, el número de FAME previos o la duración de la terapia glucocorticoidea. La clínica extra-articular aparece como nuevo factor relacionado.

Los resultados en las **fracturas periféricas distintas a cadera** fueron superponibles a las fracturas vertebrales salvo por la ausencia de asociación con el IMC y con las cirugías ortopédicas y el hallazgo de un incremento de la probabilidad de este tipo de fracturas en los pacientes con manifestaciones extraarticulares de la AR, en similitud con las fracturas de cadera.

Tabla 35. Características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con cada tipo de fractura.

Variables	Vertebral n=53	Cadera n=14	Periféricas n=58
Sociodemográficas			
Mujer	46 (87) *	14 (100) *	54 (93) *
Edad a la entrada en la cohorte	73 ± 8 *	70 ± 7 *	70 ± 9 *
IMC	25 ± 4 *	28 ± 4 †	26 ± 4
Características de la AR			
Edad al inicio (años)	54 ± 14 *	53 ± 11 †	52 ± 15 *
Duración de la AR (años)	13 ± 9 *	13 ± 8 *	14 ± 10 *
Clínica extraarticular	29 (55) †	10 (71) †	34 (59) *
Comorbilidad	45 (85)	12 (86)	53 (91) *
DAS28	4,5 ± 1,2 †	4,9 ± 1,2 *	4,8 ± 1,2 *
HAQ	1,9 ± 0,8 *	2,2 ± 0,8 *	1,8 ± 0,8 *
SF-12 físico	32 (26 - 42) *	30 (25 - 34) *	33 (28 - 44) *
SF-12 mental	54 (43 - 59) †	49 (40 - 56)	52 (40 - 59)
Índice de Larsen	71 ± 32 *	77 ± 35 *	74 ± 33 *
Tratamientos recibidos			
Número de FAME previos	3 ± 2 *	3 ± 2 †	3 ± 2 *
GC	49 (94) *	13 (93)	52 (91) †
Duración GC (>10 años)	13 (26) *	5 (39) †	19 (37) *
Cirugía articular	19 (36) †	7 (50) *	19 (33) †
Calcio-vitamina D	10 (19) *	0 (0)	7 (12)
Bifosfonatos	4 (8) *	0 (0)	2 (3)

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas normales como media ± DE y las no normales como mediana (p₂₅ - p₇₅).

* p<0,05 al analizar la asociación de la variable con tener o no tener el tipo de fractura concreto.

† p<0,20 al analizar la asociación de la variable con tener o no tener el tipo de fractura concreto.

Tabla 36. Análisis bivariado, ajustado por la edad y el sexo, de la prevalencia de tipos específicos de fractura.

	Vertebral	Cadera	Periféricas (todas)
Variables sociodemográficas			
Sexo mujer	3,34 (1,44 - 7,75) *	-	6,74 (2,38 - 19,08) *
Edad a la entrada (por cada año)	1,12 (1,08 - 1,15) *	1,07 (1,02 - 1,12) *	1,08 (1,05 - 1,11) *
IMC	0,90 (0,84 - 0,97) *	1,07 (0,96 - 1,20) †	0,96 (0,90 - 1,02) †
Variables clínicas de AR			
Edad al inicio (por cada año)	0,96 (0,93 - 0,98) *	0,98 (0,94 - 1,02)	0,96 (0,94 - 0,99) *
Duración de la AR (por cada año)	1,04 (1,01 - 1,07) *	1,03 (0,98 - 1,09)	1,04 (1,01 - 1,07) *
Clínica extraarticular	1,71 (0,94 - 3,11)	3,35 (1,03 - 10,91) *	1,98 (1,12 - 3,50) *
Comorbilidad	0,73 (0,32 - 1,70)	1,01 (0,21 - 4,77)	1,87 (0,71 - 4,90)
DAS28	1,07 (0,85 - 1,34)	1,29 (0,86 - 1,94)	1,24 (0,99 - 1,54) †
HAQ	2,12 (1,45 - 3,10) *	3,01 (1,42 - 6,40) *	1,84 (1,30 - 2,60) *
SF-12 físico	0,96 (0,93 - 0,98) *	0,92 (0,87 - 0,98) *	0,96 (0,94 - 0,99) *
SF-12 mental	1,02 (0,99 - 1,05)	0,99 (0,94 - 1,04)	1,00 (0,98 - 1,03)
Índice de Larsen (por cada punto)	1,01 (1,00 - 1,03) *	1,02 (0,99 - 1,04) †	1,02 (1,01 - 1,03) *
Tratamientos recibidos			
Número de FAME (por cada FAME)	1,48 (1,24 - 1,76) *	1,31 (0,99 - 1,74) †	1,28 (1,09 - 1,51) *
GC	2,75 (0,82 - 9,25) †	1,97 (0,25 - 15,47)	1,69 (0,64 - 4,45)
Duración GC (>10 años)	5,52 (1,14 - 26,73) *	-	5,30 (1,44 - 19,43) *
Cirugía articular	2,02 (1,07 - 3,82) *	3,25 (1,10 - 9,65) *	1,60 (0,87 - 2,92) †
Calcio-vitamina D	1,93 (0,87 - 4,27) †	-	1,02 (0,43 - 2,42)
Bifosfonatos	3,18 (0,85 - 11,92) †	-	1,02 (0,21 - 4,98)

Los resultados se muestran como OR (IC 95%) de fractura, ajustados por edad y sexo.

* $p < 0,05$ al analizar la asociación de la variable con tener o no tener el tipo de fractura concreto.

† $p < 0,20$ al analizar la asociación de la variable con tener o no tener el tipo de fractura concreto.

Análisis multivariado de los factores asociados con fracturas

Los resultados del análisis de regresión logística múltiple revelaron que el haber tenido alguna fractura osteoporótica sintomática, de cualquier localización, se asocia en el presente de forma independiente con las siguientes variables: el sexo femenino, la edad, el IMC, el índice de Larsen y una duración de la terapia glucocorticoidea superior a 10 años (Tabla 37).

Tabla 37. Factores asociados de forma independiente con las fracturas (análisis de regresión logística múltiple).

Fractura global	OR	IC 95%	p
Modelo sin fármacos para la osteoporosis			
Edad	1,10	1,07 - 1,14	<0,001
Sexo	3,54	1,67 - 7,54	0,001
IMC	0,94	0,88 - 0,99	0,042
Índice de Larsen	1,01	1,00 - 1,02	0,033
Duración de GC (años)			
<1	1	-	-
1 - 5	2,51	0,78 - 8,10	0,123
5 - 10	3,16	0,95 - 10,55	0,061
>10	4,84	1,42 - 16,54	0,012
Modelo con fármacos para la osteoporosis			
Edad	1,10	1,07 - 1,14	<0,001
Sexo	3,56	1,67 - 7,58	0,001
IMC	0,94	0,88 - 0,99	0,046
Índice de Larsen	1,02	1,00 - 1,02	0,036
Duración de GC (años)			
<1	1	-	-
1 - 5	2,42	0,75 - 7,82	0,140
5 - 10	3,14	0,94 - 10,51	0,063
>10	4,92	1,44 - 16,84	0,011

No se incluyeron en los modelos las puntuaciones de HAQ ni del cuestionario SF-12, puesto que estos índices, además de reflejar la repercusión de la AR sobre la capacidad funcional y la calidad de vida, también pueden reflejar la discapacidad y la mala calidad de vida resultado de las fracturas

osteoporóticas, añadiendo mucha confusión a la interpretación. Por esta razón, el estudio de estas variables se reservó para el análisis longitudinal.

En cuanto a los tipos específicos de fracturas, los resultados del análisis de regresión múltiple se muestran en la Tabla 38.

Las fracturas vertebrales sintomáticas se asociaron de forma independiente con el sexo femenino, la edad, el índice de Larsen y con IMC bajos.

En la fractura de cadera, sólo la edad y el deterioro articular radiológico medido por el índice de Larsen se revelaron como factores de riesgo estadísticamente significativos.

Para las fracturas periféricas, valoradas de forma conjunta, la asociación en el análisis multivariado se relacionó con la edad, el sexo femenino y la gravedad del deterioro estructural medido por el índice de Larsen.

En todos modelos de regresión logística múltiple se analizó la influencia de los fármacos de prevención o tratamiento de la osteoporosis, calcio-vitamina D y bifosfonatos. Dichos tratamientos no mostraron ninguna influencia sobre la significación del resto de variables de los respectivos modelos.

Tabla 38. Análisis de regresión logística múltiple de los factores asociados de forma independiente con los diferentes tipos de fractura.

	Vertebrales			Cadera			Periféricas		
	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>
Sin fármacos para la osteoporosis									
Edad	1,12	1,08 - 1,17	<0,001	1,08	1,02 - 1,15	0,014	1,08	1,04 - 1,11	<0,001
Sexo	3,12	1,30 - 7,52	0,011	-	-	-	7,49	2,25 - 24,90	0,001
IMC	0,92	0,85 - 0,99	0,043	-	-	-	-	-	-
Índice de Larsen	1,01	1,00 - 1,02	0,029	1,02	0,99 - 1,04	0,058	1,02	1,01 - 1,03	<0,001
Con fármacos para la osteoporosis									
Edad	1,12	1,08 - 1,17	<0,001	1,09	1,02 - 1,16	0,008	1,07	1,04 - 1,11	<0,001
Sexo	3,04	1,26 - 7,35	0,013	-	-	-	7,37	2,22 - 24,52	0,001
IMC	0,92	0,85 - 0,99	0,038	-	-	-	-	-	-
Índice de Larsen	1,01	1,00 - 1,02	0,032	1,02	1,00 - 1,04	0,047	1,02	1,01 - 1,03	<0,001

4.4.2.3. Subanálisis en mujeres

En la población femenina se realizó un subanálisis para valorar el efecto de los factores relacionados con la historia ginecológica y obstétrica sobre las fracturas osteoporóticas sintomáticas. En la Tabla 39 se recogen las características sociodemográficas, relacionadas con la AR o sus tratamientos de la población femenina que mostraron asociación significativa con las fracturas en el análisis bivariado y en la Tabla 40 las variables propias de la historia ginecológico-obstétrica.

El análisis bivariado de las características sociodemográficas o de la AR y su tratamiento no reveló ninguna asociación que previamente no hubiera sido identificada en los análisis en los que ambos sexos estaban incluidos.

En cuanto a los antecedentes de la historia ginecológico-obstétricos, el análisis bivariado sugiere una tendencia a la asociación positiva entre la situación de postmenopausia y su duración y la probabilidad de haber presentado fracturas osteoporóticas clínicas. En el caso del uso de ACO, el sentido de la asociación es negativo. Sin embargo, ninguna de esas variables mantuvo la significación estadística tras realizar un ajuste por la edad (Tabla 40).

En el análisis de regresión logística múltiple de la población femenina, mantuvieron la asociación independiente con una historia de fracturas osteoporóticas clínicas las siguientes variables: la edad, el IMC, el índice de Larsen y la duración de la terapia glucocorticoidea superior a 10 años, análogamente a los resultados obtenidos con del estudio global (Tabla 41).

La inclusión en el modelo de los fármacos empleados para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis no modificó ninguna de las asociaciones encontradas.

Tabla 39. Subanálisis en mujeres de los factores asociados a historia de fracturas osteoporóticas sintomáticas.

	OR	IC 95%	p
Sociodemográficos			
Edad (por año)	1,09	1,07 - 1,12	<0,001
Peso (por kg)	0,95	0,93 - 0,97	<0,001
Peso bajo (< 55 kg)	2,80	1,61 - 4,80	<0,001
Talla	0,91	0,88 - 0,94	<0,001
IMC (por punto)	0,93	0,88 - 0,98	0,012
IMC bajo (< 20)	4,87	1,14 - 19,59	0,005
Tabaquismo	0,22	0,06 - 0,60	0,002
Características de la AR			
Edad al inicio (por año)	1,03	1,01 - 1,04	0,001
Edad al diagnóstico (por año)	1,04	1,02 - 1,06	<0,001
Retraso diagnóstico (por año)	1,05	1,01 - 1,08	0,010
Duración de enfermedad (por año)	1,05	1,03 - 1,08	<0,001
Clínica extraarticular	1,84	1,13 - 3,00	0,009
Comorbilidad	2,21	1,09 - 4,97	0,020
VSG (por mm)	1,01	1,00 - 1,02	0,012
HAQ (por punto)	2,70	1,99 - 3,66	<0,001
HAQ > 1,250	3,35	2,01 - 5,57	<0,001
SF-12 físico (por punto)	0,96	0,94 - 0,99	0,002
SF-12 mental (por punto)	1,02	1,00 - 1,05	0,022
Índice de Larsen (por punto)	1,02	1,01 - 1,03	<0,001
Tratamientos de la AR			
Número de FAME (por FAME)	1,18	1,03 - 1,35	0,020
Duración de GC (años)			
< 2	1	-	-
2 - 5	2,31	0,77 - 6,89	0,134
5 - 10	3,94	1,31 - 11,85	0,015
> 10	5,73	1,89 - 17,43	0,002
AINE	0,34	0,20 - 0,58	<0,001
Otros tratamientos			
Calcio-vitamina D	1,84	0,94 - 3,58	0,075
Bifosfonatos	3,12	0,80 - 10,66	0,030

Tabla 40. Análisis bivariado ajustado por la edad de la asociación entre las fracturas osteoporóticas sintomáticas y las variables de la historia ginecológico-obstétrica.

	Con fractura	Sin fractura	<i>p</i>	OR ajustada*	IC 95%	<i>p</i>
Número de gestaciones	3,3 ± 1,7	3,0 ± 1,9	0,035	1,04	0,92 - 1,18	NS
Número de abortos	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	NS	0,98	0,71 - 1,37	NS
Número de hijos vivos	2,9 ± 1,5	2,6 ± 1,6	0,085	1,04	0,89 - 1,21	NS
Edad de la menarquia	13 ± 1	13 ± 2	0,061	1,04	0,95 - 1,14	NS
Postmenopausia	84 (97)	376 (78,2)	<0,001	2,18	0,62 - 7,68	NS
Edad de la menopausia (años)	47 ± 4	47 ± 5	NS	0,99	0,95 - 1,05	NS
Menopausia precoz	16 (19)	89 (24)	NS	0,96	0,51 - 1,80	NS
Duración de menopausia (años)	22 ± 10	16 ± 9	<0,001	1,00	0,95 - 1,05	NS
Terapia con ACO	7 (9)	121 (27)	0,001	0,89	0,36 - 2,17	NS
Duración de ACO (años)	6 (4 - 8)	3 (1 - 7)	0,111	1,15	0,98 - 1,35	0,090
THS	8 (10)	41 (11)	NS	1,95	0,81 - 4,67	0,133

Las variables categóricas se expresan como número (%), las continuas normales como media ± DE y las no normales como mediana (p₂₅ - p₇₅), salvo la variable número de abortos, que se expresa como número (rango).

* Ajustada por la edad.

Tabla 41. Factores asociados de forma independiente con una historia de fracturas osteoporóticas sintomáticas en mujeres.

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Sin fármacos para la osteoporosis			
Edad	1,10	1,07 - 1,14	<0,001
IMC	0,93	0,87 - 0,99	0,042
Índice de Larsen	1,01	1,01 - 1,02	0,039
Duración de GC (años)			
<1	1	-	-
1 - 5	1,93	0,57 - 6,54	NS
5 - 10	2,79	0,70 - 9,76	0,107
>10	4,77	1,34 - 17,02	0,016
Con fármacos para la osteoporosis			
Edad	1,10	1,07 - 1,14	<0,001
IMC	0,93	0,87 - 0,99	0,042
Índice de Larsen	1,01	1,01 - 1,02	0,039
Duración de GC (años)			
<1	1	-	-
1 - 5	1,86	0,55 - 6,31	NS
5 - 10	2,81	0,80 - 9,86	0,107
>10	4,95	1,38 - 17,74	0,014

4.5. Estudio longitudinal

4.5.1. Incidencia de fracturas osteoporóticas clínicas en la AR

A lo largo de los 4 años del seguimiento se produjeron un total de 69 nuevas fracturas osteoporóticas sintomáticas de localización axial o periférica en 61 de los 789 sujetos que comenzaron el estudio. Las fracturas fueron únicas en el 87% de los casos (53 sujetos). El 75% de los pacientes con fracturas múltiples (ocho sujetos) presentaron dos episodios. En tres de dichos pacientes las dos fracturas se produjeron en el mismo año y se localizaron ambas en la columna vertebral en un paciente, ambas a nivel periférico en el segundo y en las dos localizaciones en el tercero. El número máximo de fracturas registradas para un solo paciente en cuatro años de seguimiento fue de cinco. La utilización de bifosfonatos aumentó a lo largo del seguimiento, desde un 6% en la segunda visita hasta un 21% al final del estudio; el calcio-vitamina D pasó de un 47% a un 56%.

4.5.1.1. Incidencia acumulada

La incidencia acumulada de fracturas durante todo el periodo de seguimiento de la cohorte fue del 8,7%. En la Tabla 42 puede verse cómo se van acumulando fracturas según el tiempo de seguimiento y en la Tabla 43 la incidencia por año o visita del estudio.

Tabla 42. Incidencia acumulada de fracturas por años de seguimiento.

Seguimiento (años)	Eventos	Población	Incidencia acumulada (%)
1	21	789	2,7
2	39	789	4,9
3	49	789	6,2
4	69	789	8,7

Evento: número de nuevas fracturas durante el seguimiento. Población: número de individuos susceptibles al comienzo del estudio.

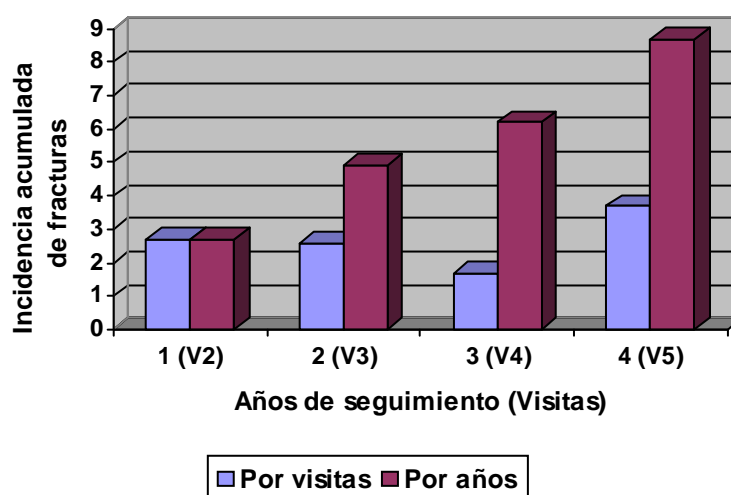
Tabla 43. Incidencia acumulada de fracturas por visitas del estudio.

Visitas	Eventos	Población	Incidencia acumulada (%)
2 ^a	21	789	2,7
3 ^a	18	683	2,6
4 ^a	10	599	1,7
5 ^a	20	542	3,7

Evento: número de nuevas fracturas durante el año previo a la visita. Población: número de individuos susceptibles al comienzo del periodo valorado.

Mientras que la incidencia acumulada de fracturas por años de seguimiento, que no valora las pérdidas, muestra un incremento progresivo a lo largo del estudio, la incidencia acumulada de fracturas por visitas se caracteriza por su homogeneidad a lo largo del tiempo, como se ilustra en la Figura 10.

Figura 10. Incidencia acumulada de fracturas por años de seguimiento y visitas.



4.5.1.2. Tasa de incidencia de fracturas

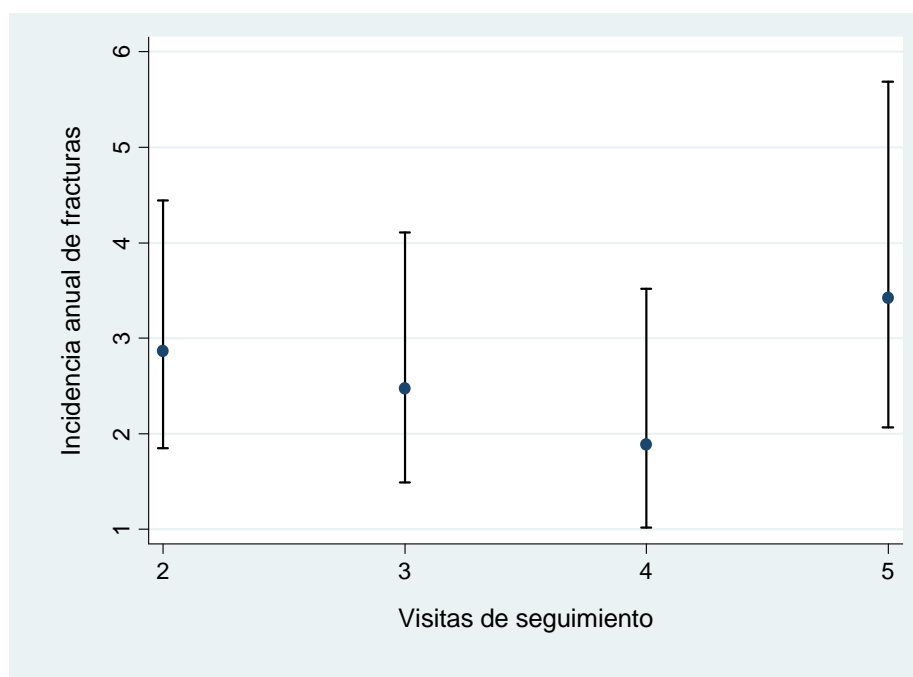
La tasa o densidad de incidencia de fracturas osteoporóticas sintomáticas fue del 2,8 por 100 pacientes-años (IC 95%: 2,2 - 3,5). La densidad de incidencia anual de fracturas en cada uno de los años del seguimiento de la cohorte, visitas 2 a 5, puede verse en la Tabla 44. Los IC 95% de las estimaciones por visita solapaban (Figura 11), por lo que podemos decir que no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de fracturas por visitas.

Tabla 44. Tasa de incidencia de fracturas, total y por visitas.

Visitas	Pacientes-años	Evento	Tasa	IC 95%
2ª	708	21	2,9	1,9 - 4,5
3ª	643	18	2,7	1,8 - 4,4
4ª	594	10	1,7	0,9 - 3,1
5ª	524	20	3,8	2,4 - 5,9
Total	2.469	69	2,8	2,2 - 3,5

Evento: número de fracturas incidentes en cada visita. Tasa: densidad de incidencia de fracturas por 100 pacientes-años.

Figura 11. Incidencia de fracturas por visitas de seguimiento.



Incidencia de fracturas por localización

Las fracturas vertebrales fueron las más frecuentes entre las típicamente asociadas con la osteoporosis, seguidas por las fracturas de Colles y por último, las de cadera. En un caso no se pudo determinar la localización de la fractura debido al cierre del centro hospitalario responsable. En la Tabla 45 se presentan la distribución y la incidencia de los tipos específicos de fracturas.

Tabla 45. Incidencia por 100 pacientes-años de los distintos tipos de fractura.

Localización	Pacientes-años	Evento	Incidencia	IC 95%
Vertebrales	2.469	34	1,4	0,9 - 1,9
Periféricas	2.469	34	1,4	0,9 - 1,9
Cadera	2.469	3	0,1	0,04 - 0,4
Colles	2.469	4	0,2	0,06 - 0,4
Otras	2.469	27	1,1	0,7 - 1,6

Incidencia de fracturas por grupos de edad

La incidencia de fracturas aumentó de forma directamente proporcional a la edad, como se muestra en la Tabla 46.

Tabla 46. Incidencia por 100 pacientes-años de fracturas por grupos de edad.

Edad	Pacientes-años	Fracturas	Incidencia	IC 95%
20 - 44	256	2	0,8	0,2 - 3,1
45 - 49	166	2	1,2	0,3 - 4,8
50 - 59	448	6	1,3	0,6 - 2,9
60 - 69	715	23	3,2	2,1 - 4,8
70 - 80	668	27	4,0	2,8 - 5,9
≥ 80	212	9	4,2	2,2 - 8,1

El análisis por tipos de fractura encontró que las fracturas vertebrales mostraron un incremento progresivo de su incidencia a partir de los 45 años,

con un pico máximo en la década entre 70 y 80 años y una ligera disminución de su incidencia a partir de entonces (Tabla 47; Figura 12), siendo la edad media (\pm DE) de las fracturas vertebrales de 71 años (\pm 8).

Las fracturas no vertebrales dibujaron un gráfico bimodal con un pequeño pico de incidencia en edades tempranas, en posible relación con traumatismos no referidos, y un posterior incremento a partir de los 50 años (Tabla 47; Figura 12).

Tabla 47. Incidencia de fracturas vertebrales y periféricas por grupos de edad.

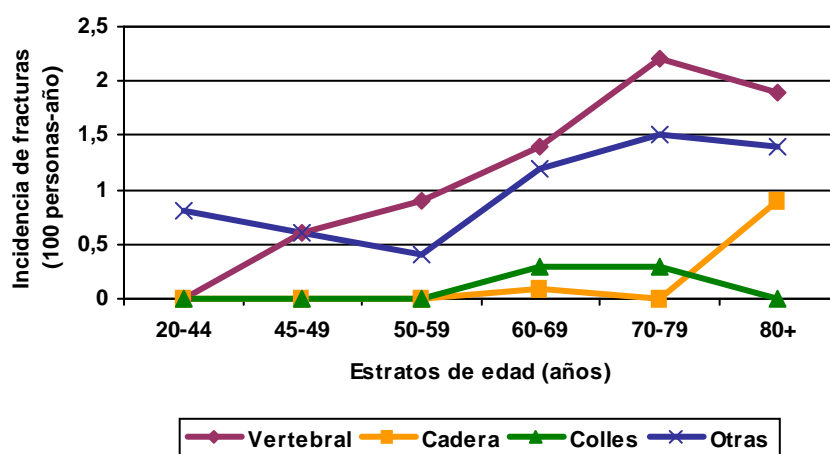
Edad	Incidencia por 100 pacientes-años (IC 95%)			
	Vertebrales		Periféricas	
20 - 44	-		0,8	(0,2 - 3,1)
45 - 49	0,6	(0,1 - 4,3)	0,6	(0,1 - 4,3)
50 - 59	0,9	(0,3 - 2,4)	0,4	(0,1 - 1,8)
60 - 69	1,4	(0,7 - 2,6)	1,7	(0,9 - 2,9)
70 - 79	2,2	(1,3 - 3,7)	1,8	(1,0 - 3,2)
≥ 80	1,9	(0,7 - 5,0)	2,3	(0,9 - 5,6)

Dentro de las fracturas periféricas, no hubo durante el seguimiento ninguna fractura de cadera en menores de 60 - 69 años (edad media \pm DE: 77 \pm 10), ni de Colles en mayores de 79 años (edad media \pm DE: 69 \pm 6). Otros tipos de fracturas periféricas aparecieron en todas las franjas de edad (Tabla 48).

Tabla 48. Incidencia de los tipos de fracturas periféricas por edad.

Edad	Incidencia por 100 pacientes-años (IC 95%)					
	Cadera		Colles		Otras	
20 - 44	-		-		0,8	(0,2 - 3,1)
45 - 49	-		-		0,6	(0,1 - 4,3)
50 - 59	-		-		0,4	(0,1 - 1,8)
60 - 69	0,1	(0,02 - 1,0)	0,3	(0,07 - 1,1)	1,2	(0,6 - 2,4)
70 - 79	-		0,3	(0,07 - 1,2)	1,5	(0,8 - 2,8)
≥ 80	0,9	(0,2 - 3,7)	-		1,4	(0,4 - 4,4)

Figura 12. Incidencia de los tipos específicos de fracturas por edad.



Incidencia de fracturas por sexo

La incidencia de fracturas fue triple en las mujeres (3,5 por 100 pacientes años; IC 95%: 2,7 - 4,5) que en los hombres (1,1 por 100 pacientes años; IC 95%: 0,5 - 2,2).

En hombres no se produjeron fracturas de cadera ni de Colles (Tabla 49).

En las mujeres se produjeron nuevas fracturas en todos los grupos de edad y su incidencia aumentó de forma progresiva hasta la década de los 70, en que fue máxima (Tabla 50). En los hombres, se observó una distribución bimodal con dos picos de incidencia de fracturas: uno en edades tempranas y el segundo a partir de los 80 años de edad. En general, las fracturas aparecieron con una a dos décadas de anterioridad en las mujeres frente a los hombres y la incidencia de fracturas fue más elevada en las mujeres en todos los rangos de edad menos en las etapas más tempranas y tardías, en las que se invirtió la tendencia.

El decalaje de la aparición de fracturas entre hombres y mujeres y las variaciones entre sexos en la incidencia de fracturas con la edad se puede ver mejor gráficamente en la Figura 13.

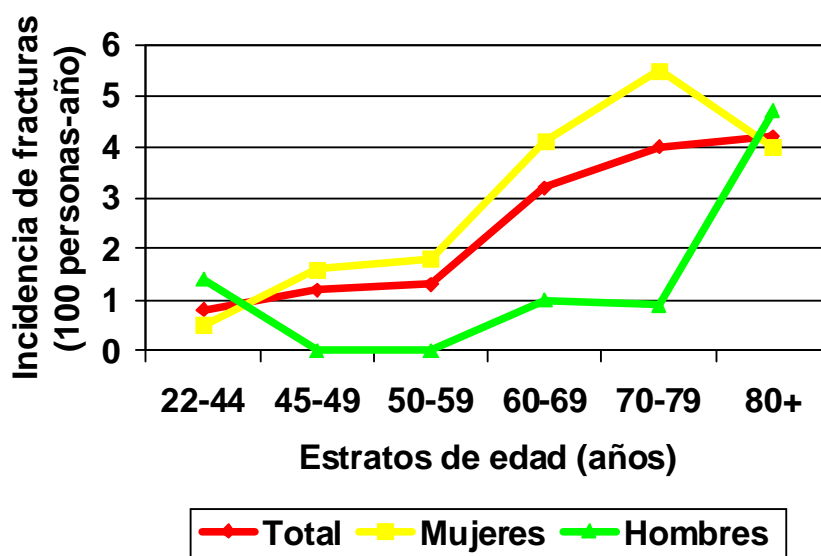
Tabla 49. Incidencia por 100 pacientes-años de fracturas por la localización y el sexo.

Tipo de fractura	Hombres				Mujeres			
	Pacientes-años	Eventos	Incidencia	IC 95%	Pacientes-años	Eventos	Incidencia	IC 95%
Vertebral	719	5	0,7	0,3 - 1,7	1.752	29	1,6	1,1 - 2,4
Periférica	719	3	0,4	0,1 - 1,3	1.752	31	1,8	1,2 - 2,5
Cadera	719	0	-	-	1.752	3	0,2	0,0 - 0,5
Colles	719	0	-	-	1.752	4	0,2	0,08 - 0,6
Otras	719	3	0,4	0,1 - 1,3	1.752	24	1,4	0,9 - 2,0

Tabla 50. Incidencia de fracturas por 100 pacientes-años por los grupo de edad y el sexo.

Edad	Hombres				Mujeres			
	Pacientes-años	Eventos	Incidencia	IC 95%	Pacientes-años	Eventos	Incidencia	IC 95%
20 - 44	72	1	1,4	0,2 - 9,8	184	1	0,5	0,08 - 3,8
45 - 49	42	0	-	-	123	2	1,6	0,4 - 6,4
50 - 59	123	0	-	-	324	6	1,8	0,8 - 4,1
60 - 69	198	2	1,0	0,2 - 4,0	516	21	4,1	2,6 - 6,2
70 - 79	218	2	0,9	0,2 - 3,6	449	25	5,5	3,7 - 8,2
> 80	63	3	4,7	1,5 - 14,5	148	6	4,0	1,8 - 8,9
Total	716	8	1,1	0,5 - 2,2	1.744	61	3,5	2,7 - 4,5

Figura 13. Incidencia de fracturas por los grupos de edad y el sexo.



Se completó la caracterización de las fracturas incidentes mediante la estimación de la incidencia de los distintos tipos de fracturas, vertebrales y no vertebrales, teniendo en cuenta tanto la edad como el sexo (Tabla 51; Figuras 14 y 15).

Tabla 51. Incidencia por 100 pacientes-años de fracturas vertebrales y periféricas por los grupos de edad y el sexo.

Edad	Incidencia en mujeres (IC 95%)		Incidencia en hombres (IC 95%)	
	Vertebrales	Periféricas	Vertebrales	Periféricas
20 - 44	-	0,5 (0,1 - 3,8)	-	1,4 (0,2 - 9,8)
45 - 49	0,8 (0,1 - 5,7)	0,8 (0,1 - 5,7)	-	-
50 - 59	1,2 (0,5 - 3,3)	0,6 (0,1 - 2,5)	-	-
60 - 69	1,5 (0,8 - 3,1)	2,3 (1,3 - 4,1)	1,0 (0,2 - 4,0)	-
70 - 79	2,9 (1,7 - 4,9)	2,7 (1,5 - 4,7)	0,9 (0,2 - 3,6)	-
≥ 80	2,0 (0,6 - 6,2)	2,0 (0,6 - 6,2)	1,6 (0,2 - 11,1)	3,1 (0,8 - 12,5)

Figura 14. Incidencia de fracturas vertebrales por grupos de edad y sexo.

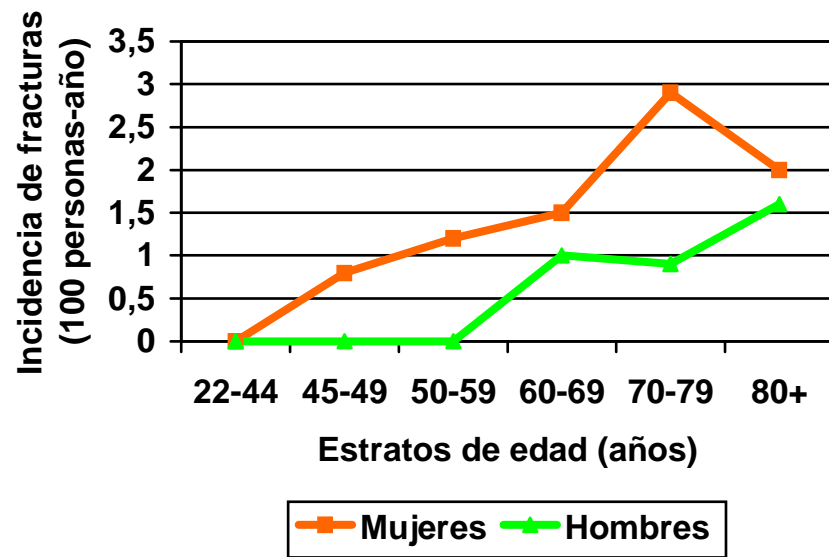
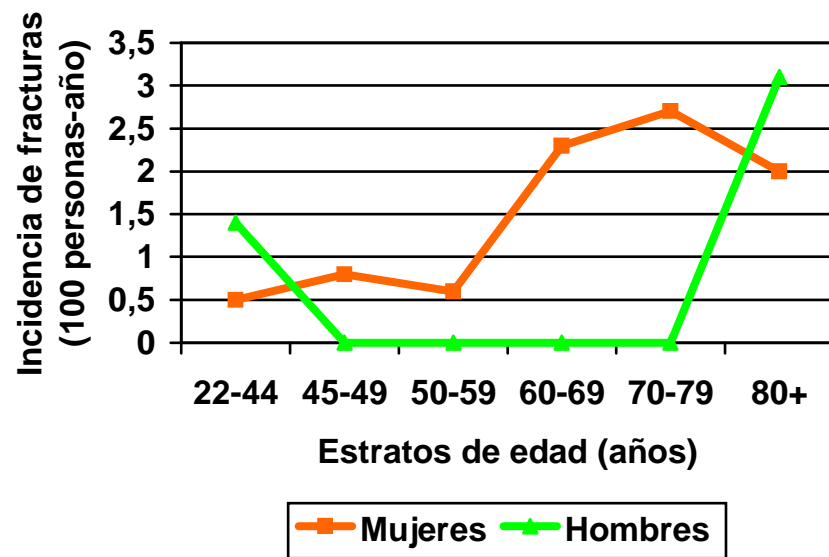


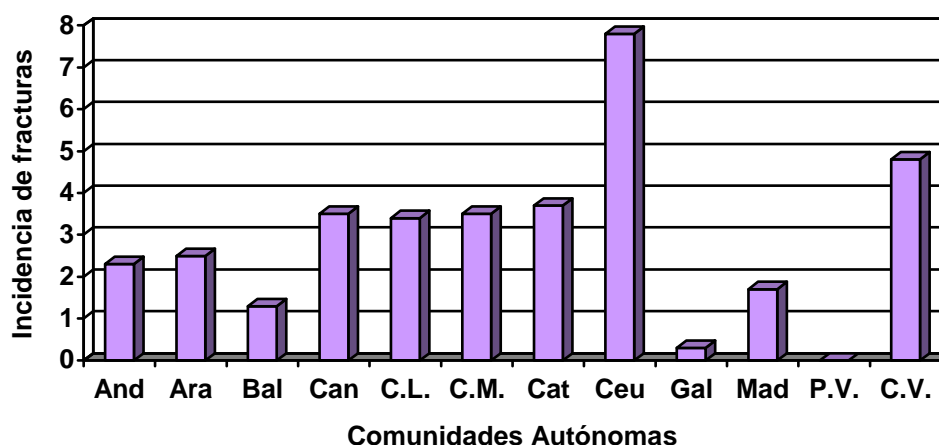
Figura 15. Incidencia de fracturas periféricas por grupos de edad y sexo.



Incidencia de fracturas por ubicación geográfica

La incidencia de fracturas varió entre las distintas CCAA y fue superior en las mismas regiones en las que la prevalencia de fracturas también lo fue (Figura 16).

Figura 16. Incidencia de fracturas por localización geográfica.



And: Andalucía; Ara: Aragón; Bal: Baleares; Can: Canarias; C.L.: Castilla León; C.M.: Castilla La Mancha; Cat: Cataluña; Ceu: Ceuta; Gal: Galicia; Mad: Madrid; P.V.: País Vasco; C.V.: Comunidad Valenciana.

Incidencia de fracturas osteoporóticas por otros factores de interés

Además de por la edad y el sexo, se estimó la incidencia de fracturas por otras variables de interés, agrupadas según el tipo de factor (Tabla 52). Esta incidencia no se ajustó por la edad y el sexo, de modo que no puede interpretarse como un análisis de la asociación propiamente dicho (Ver más adelante).

Tabla 52. Incidencia de fracturas por 100 pacientes-años por factores distintos a la edad y el sexo.

	Pacientes-años	Fracturas	Incidencia	IC 95%		Pacientes-años	Fracturas	Incidencia	IC 95%
Peso (kg)					>10	1381	51	3,69	2,80 - 4,86
≥55 kg	1943	44	2,26	1,68 - 3,04	Factor reumatoide				
<55 kg	316	21	6,64	4,33 - 10,18	Sí	1794	49	2,73	2,06 - 3,61
Talla (cm)					No	628	19	3,02	1,93 - 4,74
<p75	1677	60	3,58	2,78 - 4,61	Clínica extraarticular				
≥p75	558	5	0,89	0,38 - 2,15	Sí	1183	40	3,38	2,48 - 4,61
IMC					No	1183	29	2,45	1,70 - 3,52
≥20	2199	64	2,91	2,28 - 3,72	Comorbilidad				
<20	34	1	2,87	0,40 - 20,41	Sí	1978	65	3,28	2,58 - 4,19
Fumador					No	402	4	0,99	0,37 - 2,65
Si	886	11	1,24	0,69 - 2,24	ILP por artritis				
No	1546	58	3,75	2,90 - 4,85	Sí	395	16	4,04	2,48 - 6,60
Osteoporosis conocida					No	1944	52	2,67	2,04 - 3,51
Sí	461	26	5,63	3,84 - 8,28	DAS28				
No	1212	26	2,14	1,46 - 3,15	≤2,6	323	6	1,85	0,83 - 4,13
Fractura previa					2,6-3,1	339	7	2,06	0,98 - 4,32
Sí	269	25	9,29	6,28 - 13,75	3,2-5,0	1039	32	3,08	2,18 - 4,35
No	2102	44	2,09	1,56 - 2,81	≥5,1	455	18	3,95	2,49 - 6,27
Duración AR (años)					VSG				
<5	346	3	0,87	0,28 - 2,69	Normal	1246	39	3,13	2,29 - 4,28
5 - 10	710	15	2,11	1,27 - 3,50	Elevada	997	25	2,50	1,69 - 3,71

	Pacientes-años	Fracturas	Incidencia	IC 95%
PCR				
Normal	1645	47	2,86	2,15 - 3,80
Elevada	414	15	3,62	2,18 - 6,00
HAQ				
≤1,25	1195	14	1,17	0,69 - 1,98
>1,25	1058	51	4,82	3,66 - 6,34
SF-12 físico				
≤p75	1757	57	3,24	2,50 - 4,20
>p75	714	12	1,68	0,95 - 2,96
SF-12 mental				
≤p75	1836	60	3,27	2,54 - 4,21
>p75	635	9	1,42	0,74 - 2,72
Índice de Larsen				
≤p75	496	16	3,22	1,97 - 5,26
>p75	151	10	6,62	3,56 - 12,30
GC actuales				
Sí	1455	50	3,43	2,60 - 4,53
No	776	12	1,54	0,88 - 2,73
FAMEs				
Previo sí	2471	69	2,79	2,20 - 3,53
Previo no	0			
Actual sí	1890	53	2,80	2,14 - 3,67
Actual no	581	16	2,75	1,69 - 4,49

	Pacientes-años	Fracturas	Incidencia	IC 95%
MTX				
Alguna vez	1981	52	2,62	2,00 - 3,44
Nunca	490	17	3,469	2,16 - 5,58
Combinado				
Sí	492	11	2,23	1,23 - 4,03
No	1978	58	2,93	2,26 - 3,79
Biológicos				
Sí	271	9	3,32	1,73 - 6,38
No	2200	60	2,73	2,12 - 3,51

4.5.2. Factores de riesgo de aparición de fracturas en la AR

En las Tablas 53 a 57, ambas inclusive, se muestran los resultados del análisis bivariado realizado para estudiar la asociación de los factores sociodemográficos, los relacionados con la AR y sus tratamientos con la aparición de nuevas fracturas, expresados como IRR de fracturas.

Las mujeres presentaron un riesgo de padecer fracturas nuevas tres veces superior al de los hombres. La edad fue otro de los factores asociados, con un riesgo cinco veces superior a partir de los 70 años respecto de los menores de 45 años. Así mismo, el riesgo de sufrir nuevas fracturas fue del orden de dos veces superior en los pacientes con un peso corporal bajo (Tabla 53).

El antecedente de fractura previa aumentó hasta tres veces el riesgo de sufrir una nueva fractura, asociación que no está tan clara en relación con la existencia de un diagnóstico previo de osteoporosis por densitometría (Tabla 55).

Entre las características de la AR y sus tratamientos merece la pena comentar, por la intensidad de la asociación, el riesgo que comportaron factores como una duración prolongada de la AR (superior a 10 años), la pérdida de la capacidad funcional o laboral y la utilización de GC orales. Otras variables, como la edad de inicio de la AR, el retraso diagnóstico o los cuestionarios de calidad de vida mostraron una repercusión de menor cuantía sobre la incidencia de fracturas (Tablas 56 y 57).

Tabla 53. Análisis bivariado de la asociación entre la aparición de fracturas y los factores socio-demográficos.

	Estimación sin ajustar			Estimación ajustada por edad y sexo		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Sexo						
Hombre	1	-	-	1	-	-
Mujer	3,19	1,54 - 6,63	0,002	3,31	1,61 - 6,83	0,001
Edad	1,04	1,02 - 1,06	<0,001	1,04	1,02 - 1,06	<0,001
20 - 45	1	-	-	1	-	-
45 - 50	1,54	0,22 - 10,61	NS	1,51	0,22 - 10,52	NS
50 - 60	1,67	0,33 - 8,51	NS	1,67	0,32 - 8,64	NS
60 - 70	4,04	0,98 - 16,68	0,056	4,02	0,96 - 16,82	0,057
70 - 80	5,12	1,25 - 21,00	0,023	5,34	1,28 - 22,27	0,022
≥ 80	5,37	1,22 - 23,58	0,026	5,54	1,24 - 24,72	0,025
Peso (por kg)	0,97	0,94 - 0,99	0,006	0,98	0,96 - 1,01	NS
Peso bajo (< 55 kg)	2,92	1,66 - 5,14	<0,001	2,10	1,15 - 3,84	0,016
Talla (por cm)	0,92	0,89 - 0,95	<0,001	0,95	0,91 - 1,00	0,052
IMC	0,99	0,93 - 1,06	NS	0,98	0,93 - 1,04	NS
IMC bajo (<20)	0,97	0,14 - 6,65	NS	1,09	0,19 - 6,31	NS
Fumador	0,33	0,15 - 0,72	0,005	0,74	0,22 - 2,44	NS

Tabla 54. Análisis bivariado de la asociación entre la aparición de fracturas y los factores relacionados con osteoporosis.

	Estimación sin ajustar			Estimación ajustada por edad y sexo		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Osteoporosis previa	2,55	1,48 - 4,40	<0,001	1,80	0,99 - 3,24	0,051
Fractura previa	4,44	2,64 - 7,46	<0,001	2,81	1,54 - 5,13	0,001

Tabla 55. Análisis bivariado de la asociación entre la aparición de fracturas y las características clínicas de la AR.

	Estimación sin ajustar			Estimación ajustada por edad y sexo		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Edad de inicio de la AR	1,01	0,99 - 1,03	NS	1,02	0,99 - 1,03	0,08
Duración AR (años)	1,02	0,99 - 1,05	0,062	1,01	0,99 - 1,04	NS
< 5	1	-	-	1	-	-
5 - 10	2,56	0,72 - 9,09	NS	2,34	0,68 - 8,06	0,179
> 10	4,51	1,41 - 14,35	0,011	3,73	1,20 - 11,57	0,022
Retraso diagnóstico (años)	1,03	1,01 - 1,05	0,008	1,02	0,99 - 1,04	0,052
Factor reumatoide	0,88	0,59 - 1,31	NS	1,09	0,61 - 1,94	NS
Clínica extraarticular	1,42	0,85 - 2,37	NS	1,39	0,84 - 2,29	0,196
Comorbilidad	3,27	0,97 - 11,03	0,056	2,48	0,72 - 8,49	0,149
Remisión	0,47	0,17 - 1,34	0,160	0,61	0,21 - 1,73	NS
ILP por artritis	1,55	0,89 - 2,71	NS	2,26	1,30 - 3,93	0,04

Tabla 56. Análisis bivariado de la asociación entre la aparición de fracturas e los índices de actividad, capacidad funcional, calidad de vida y daño radiográfico de la AR.

	Estimación sin ajustar			Estimación ajustada por edad y sexo		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Actividad						
NAD	1,01	0,97 - 1,05	NS	1,00	0,97 - 1,04	NS
NAT	1,04	0,98 - 1,09	0,182	1,04	0,98 - 1,09	0,166
EVGP	1,00	0,99 - 1,01	NS	1,00	0,99 - 1,01	NS
VSG	1,01	0,99 - 1,02	NS	1,00	0,99 - 1,01	NS
DAS28	1,15	0,98 - 1,36	0,096	1,07	0,89 - 1,27	NS
≤ 2,6	1	-	-	1	-	-
2,6 - 3,1	1,10	0,37 - 3,23	NS	0,89	0,30 - 2,61	NS
3,2 - 5,0	1,69	0,74 - 3,85	NS	1,19	0,53 - 2,69	NS
≥ 5,1	2,20	0,87 - 5,55	0,096	1,48	0,59 - 3,71	NS
PCR	1,01	1,00 - 1,02	0,049	1,00	0,99 - 1,02	0,153
Capacidad funcional						
HAQ	2,06	1,55 - 2,73	<0,001	1,62	1,19 - 2,22	0,002
HAQ > 1,250	4,16	2,38 - 7,27	<0,001	2,99	1,67 - 5,35	<0,001
Calidad de vida						
SF-12 físico	0,97	0,95 - 0,98	<0,001	0,96	0,94 - 0,98	0,002
SF-12 mental	0,98	0,96 - 0,99	0,006	0,98	0,96 - 0,99	0,030
Daño radiológico						
Índice de Larsen	1,00	0,99 - 1,02	NS	0,99	0,98 - 1,01	NS

Tabla 57. Análisis bivariado de la asociación entre la aparición de fracturas y los factores relacionados con el tratamiento de de la AR.

	Estimación sin ajustar			Estimación ajustada por edad y sexo		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
FAME actual	0,96	0,50 - 1,82	NS	1,23	0,63 - 2,43	NS
Nunca MTX	1,37	0,74 - 2,54	NS	1,22	0,66 - 2,28	NS
Terapia Combinada	0,74	0,38 - 1,44	NS	1,02	0,51 - 2,03	NS
Biológicos	1,20	0,61 - 2,35	NS	1,59	0,81 - 3,10	0,177
Glucocorticoides actuales	2,13	1,13 - 4,00	0,019	1,79	1,04 - 3,08	0,034
AINE	0,97	0,58 - 2,65	NS	1,24	0,72 - 2,14	NS
Cirugía articular	1,80	0,80 - 4,05	0,155	1,74	0,78 - 3,87	0,174
Número de cirugías articulares	1,42	0,83 - 2,41	0,197	1,42	0,83 - 2,46	0,202

Se llevó a cabo un análisis pormenorizado de los factores de riesgo de fracturas vertebrales y periféricas (Tablas 58 y 59). No se pudieron hacer estratificaciones adicionales dentro del grupo de las fracturas periféricas debido al escaso número de eventos ocurridos a lo largo del estudio.

En ambos tipos de fracturas, la edad y una peor capacidad funcional y calidad de vida relacionada con la salud física se asociaron con la aparición de nuevas fracturas.

Las fracturas previas se asociaron con las fracturas incidentes periféricas y, sin embargo, no con las fracturas vertebrales.

El sexo no es un factor de riesgo tan claro para las fracturas vertebrales como lo es para las periféricas.

Por otro lado, la terapia actual con GC orales se asoció de forma selectiva con las fracturas vertebrales, mientras que los niveles de PCR y la situación de ILP se asociaron sólo con las fracturas periféricas.

Tabla 58. Análisis bivariado, ajustado por la edad y el sexo, de la asociación entre la aparición de fracturas vertebrales y periféricas y las características sociodemográficas y clínicas básicas de la AR.

	Fracturas vertebrales			Fracturas periféricas		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Sociodemográficas						
Edad	1,05	1,03 - 1,08	<0,001	1,03	1,01 - 1,06	0,013
Sexo	2,46	0,94 - 6,39	0,065	4,45	1,38 - 14,38	0,012
IMC	0,98	0,89 - 1,08	NS	0,99	0,91 - 1,06	NS
Tabaquismo	1,58	0,28 - 8,80	NS	0,29	0,08 - 1,08	0,066
Diagnóstico previo de osteoporosis	1,11	0,42 - 2,98	NS	1,13	0,43 - 2,99	NS
Fractura previa	2,28	0,99 - 5,22	0,051	3,80	1,63 - 8,90	0,002
Características de la AR						
Edad al inicio	1,03	1,00 - 1,05	0,018	1,00	0,98 - 1,03	NS
Duración	0,99	0,95 - 1,03	NS	1,03	0,99 - 1,06	0,052
Clínica extraarticular	1,80	0,84 - 3,86	0,133	1,27	0,64 - 2,49	NS
Comorbilidad	4,52	0,62 - 32,83	0,136	1,68	0,48 - 5,83	NS
ILP por AR	0,94	0,29 - 3,07	NS	4,16	2,09 - 8,24	<0,001

Tabla 59. Análisis bivariado, ajustado por la edad y el sexo, de la asociación entre la aparición de fracturas vertebrales y periféricas y los índices de actividad, capacidad funcional, calidad de vida y daño radiográfico de la AR y sus terapias.

	Fracturas vertebrales			Fracturas periféricas		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Actividad						
DAS28	0,91	0,67 - 1,22	0,321	1,19	0,97 - 1,47	0,100
PCR	0,99	0,97 - 1,02	0,242	1,01	1,00 - 1,03	0,033
Capacidad funcional						
HAQ	1,65	1,10 - 2,47	0,016	1,60	1,01 - 2,54	0,045
Calidad de vida						
SF-12 físico	0,96	0,93 - 0,99	0,021	0,96	0,92 - 0,99	0,018
SF-12 mental	0,96	0,94 - 0,99	0,005	0,99	0,96 - 1,02	NS
Daño estructural						
Índice de Larsen	0,99	0,98 - 1,02	NS	0,99	0,97 - 1,01	NS
Tratamientos						
Glucocorticoides actuales	3,27	1,12 - 9,53	0,030	1,57	0,72 - 3,45	0,258
FAME actual	0,68	0,27 - 1,68	NS	2,72	0,91 - 8,08	0,072
Cirugía	0,59	0,09 - 4,10	NS	3,06	1,20 - 7,85	0,020
Número de cirugías	1,00	0,24 - 4,13	NS	1,81	1,01 - 3,25	0,045
Calcio-vitamina D previos	1,09	0,53 - 2,22	NS	1,74	0,88 - 3,47	0,112
Bifosfonatos previos	0,85	0,27 - 2,60	NS	0,81	0,25 - 2,63	NS

Análisis multivariado de los factores asociados con la aparición de nuevas fracturas

El análisis de regresión múltiple identificó a los siguientes factores asociados de forma independiente con la aparición de fracturas de cualquier localización: el sexo femenino, la edad, la utilización actual de GC orales y el antecedente de fracturas por fragilidad (Tabla 60). El incluir la utilización de fármacos para la osteoporosis en el modelo no tiene ningún efecto significativo

Tabla 60. Factores asociados de forma independiente con la aparición de fracturas (Análisis de regresión múltiple).

	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Sin fármacos para osteoporosis			
Sexo femenino	2,13	1,05 - 4,32	0,013
Edad	1,03	1,00 - 1,05	0,013
Glucocorticoides actuales	2,08	1,14 - 3,78	0,017
Fracturas previas	2,92	1,55 - 5,51	0,001
Con fármacos para osteoporosis			
Sexo femenino	2,40	1,18 - 4,85	0,015
Edad	1,03	1,00 - 1,05	0,018
Glucocorticoides actuales	2,01	1,09 - 3,70	0,024
Fracturas previas	2,97	1,55 - 5,70	0,001

De igual modo, se llevó acabo un análisis de regresión múltiple para los principales tipos de fracturas, vertebrales y periféricas (Tabla 61).

La edad, el antecedente de fracturas previas y la terapia actual con GC fueron los factores que se asociaron de forma independiente con la aparición de nuevas fracturas vertebrales. Para las fracturas periféricas, los factores identificados fueron el sexo femenino y la historia previa de fracturas.

Al igual que lo descrito para el conjunto de fracturas, las asociaciones halladas tampoco se modificaron de forma relevante cuando se incluyeron en los modelos las terapias previas a la aparición de las fracturas con fármacos empleados para la prevención o tratamiento de la osteoporosis.

Tabla 61. Factores asociados de forma independiente con la aparición de fracturas vertebrales o periféricas.

	Fracturas vertebrales			Fracturas periféricas		
	IRR	IC 95%	<i>p</i>	IRR	IC 95%	<i>p</i>
Sin fármacos para la osteoporosis						
Sexo				3,36	1,05 - 10,75	0,041
Edad	1,04	1,01 - 1,07	0,009			
Fracturas previas	2,67	1,09 - 6,53	0,031	4,58	2,32 - 9,06	<0,001
Glucocorticoides actuales	3,16	1,11 - 9,00	0,031			
Con fármacos para la osteoporosis						
Sexo				3,23	1,00 - 10,39	0,049
Edad	1,04	1,01 - 1,07	0,012			
Fracturas previas	2,74	1,13 - 6,64	0,026	4,53	2,18 - 9,43	0,002
Glucocorticoides actuales	3,12	1,06 - 9,15	0,039			

5. DISCUSIÓN

Esta tesis representa, en nuestro conocimiento, el estudio epidemiológico sobre la osteoporosis en la AR más extenso y el único de diseño longitudinal, prospectivo y multicéntrico desarrollado en España.

Hemos realizado la primera estimación de la magnitud de esta patología, tan prevalente y relevante, en una muestra representativa de los pacientes con AR de nuestro país, que abarcaba todo el amplio espectro de la enfermedad, sin exclusiones por razones de sexo o edad. Además, se han investigado las fracturas desde una perspectiva global, incluyendo todos los tipos de fracturas de naturaleza osteoporótica.

Así mismo, hemos llevado a cabo una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo relacionados con la osteoporosis, definida por los criterios densitométricos de la OMS y las fracturas, entre los que se han incluido las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la enfermedad y se han ponderado por los factores confundentes conocidos.

Los resultados de este estudio destacan la importancia sociosanitaria de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas en los pacientes con artritis reumatoide de nuestro país. Permiten además confirmar los resultados de estudios previos realizados a nivel local sobre la prevalencia de osteoporosis en este grupo de pacientes y efectuar comparaciones con los países de nuestro entorno.

Así mismo, se trata de un estudio que sirve de base para estudios posteriores de la Sociedad Española de Reumatología y para informar a las autoridades sanitarias del impacto socioeconómico actual y previsible de enfermedades poco estudiadas en nuestro país desde el punto de vista epidemiológico.

En este sentido, los reumatólogos, como médicos responsables del seguimiento y tratamiento de la AR, somos los principales interesados en conocer el alcance de la problemática que comporta la osteoporosis en nuestros pacientes, dado que se trata de una enfermedad que dispone de terapias de probada eficacia que han demostrado disminuir la aparición de fracturas osteoporóticas en los pacientes con AR.

5.1. Aspectos metodológicos

Los requisitos para el estudio de la patología objeto de esta tesis fueron los siguientes:

1. El tamaño muestral debía ser el adecuado para estimar de una forma fiable la prevalencia e incidencia de unos procesos, osteoporosis y fracturas osteoporóticas sintomáticas, con unos valores de prevalencia e incidencia en los pacientes con AR relativamente bajos, según las descripciones previas, pero ser, a su vez, logísticamente factible.
2. El marco muestral tenía que abarcar el máximo número de CCAA y representar todo el espectro de la AR, lo que motivó un diseño complejo.
3. La cohorte debía permitir la evaluación del impacto directo —índices de actividad— e indirecto —pérdida de la capacidad funcional, daño radiológico, pérdida de calidad de vida y repercusión laboral— de la actividad de la enfermedad de base sobre la presencia y la aparición de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas, así como del resto de factores de riesgo.
4. El proyecto precisaba encuadrarse dentro del ámbito de la asistencia clínica por parte de los profesionales directamente implicados en el manejo de esta patología, como garantía de la fiabilidad de los datos.

Todo ello motivó, por un lado, que el estudio morfométrico y semicuantitativo de las fracturas vertebrales, importante desde el punto de vista clínico y epidemiológico, pero con unos requerimientos logísticos por encima de la capacidad de este proyecto, quedara fuera del objeto del estudio. Así mismo, que las enfermedades estudiadas tuvieran unos criterios de definición claros y que no precisaran pruebas con requisitos tecnológicos de difícil acceso. En este sentido, se optó por el estudio de la DMO exclusivamente a nivel lumbar debido tanto a la existencia de un consenso sobre el umbral diagnóstico de osteoporosis cuando la medición se realiza con DXA de columna lumbar —en el momento del diseño del estudio no estaba claramente establecido para la

cadera—, como a la escasa disponibilidad de densitómetros para la realización de estudios en los centros y, en aquella época. Otro factor que se tuvo en cuenta fue el tiempo requerido para la realización de la prueba con DXA, dado que los densitómetros empleados entonces eran de primera generación y la obtención de mediciones adicionales a otros niveles habría condicionado una dificultad importante en buena parte de los centros participantes.

Por último, otro resultado de los requisitos del estudio fue que, dada la proyección del periodo de estudio —cuatro años—, se evitarían pérdidas de seguimiento si la persona encargada del proyecto localmente fuera la misma que realizara las exploraciones y las visitas de control.

Finalmente, podemos decir que la muestra seleccionada y estudiada es suficientemente representativa de los pacientes con AR de nuestro país, aunque es pertinente detallar algunos aspectos.

La circunscripción del estudio al ámbito de la Sanidad Pública fue debido a que por sus características, cobertura de asistencia universal y gratuita, no parece constituir un posible sesgo de selección, ya que se consideró poco probable que existiera un volumen suficiente de pacientes con AR que hubieran recibido una asistencia sanitaria de carácter exclusivamente privado. El mismo razonamiento es aplicable al hecho de limitarse a los centros hospitalarios y de Atención Terciaria, que constituyen el núcleo receptor de las enfermedades sistémicas mediadas por mecanismo inmune —como la AR— con independencia de la gravedad de la misma. Además, la incorporación completa de los registros de dichos centros, incluyendo a todos los pacientes que hubiesen sido atendidos en alguna ocasión, hace improbable un sesgo de selección por gravedad de la enfermedad. Sin embargo, y aunque no podemos excluir completamente cierto grado de selección de enfermos con AR potencialmente más agresivas, la observación por parte de cualquier reumatólogo de la descripción de la cohorte puede apoyar que se trata de una cohorte suficientemente representativa de la población que es atendida en centros con Reumatología en nuestro país.

Como garantías adicionales de la representatividad de la población del estudio podemos destacar la amplia distribución encontrada entre las diferentes fases de evolución de la enfermedad de los pacientes de esta cohorte y la similitud de las características de estos sujetos con las descritas en un estudio previo sobre la variabilidad en el manejo de la AR en nuestro país, el estudio emAR, en el que el muestreo se estratificó por la población de las CCAA (González-Alvaro I, 2002). Aunque en el presente estudio la selección de los pacientes no fue proporcional a la población de cada una de las CCAA de nuestro territorio, la elevada participación de centros sanitarios repartidos por toda la geografía nacional hace poco probable que este factor constituyera una fuente de sesgo. Además, se tuvo en cuenta el efecto del diseño en la interpretación de las estimaciones poblacionales.

Se realizó una evaluación adicional de la aleatoriedad del muestreo y la representatividad de la muestra mediante el análisis de la información recogida a través de un cuestionario mínimo recabado telefónicamente o a partir de las historias clínicas y no se encontraron diferencias significativas en los parámetros valorados entre los pacientes incluidos y aquellos que fueron aleatorizados y no participaron en el estudio.

El tamaño final de la muestra fue suficiente para la estimación a nivel poblacional de la prevalencia e incidencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas, si bien fue un factor limitante a la hora de analizar los determinantes de las mismas, como hemos visto por los intervalos de confianza de las estimaciones, poco informativos en algunos casos, en especial en los tipos específicos de fracturas.

La tasa de permanencia en el estudio, del 59%, está en consonancia con las referidas por otras cohortes de pacientes de similares características. El mantenimiento de una cohorte es una tarea difícil y en muchas ocasiones surgen imprevistos. De hecho, de las pérdidas finales, casi la mitad se derivaron de problemas en los centros participantes —cierre de uno de ellos y dificultad para continuar en el estudio por parte de algunos colaboradores, debido a cambios en la situación laboral—. Afortunadamente no parece que los

pacientes que tuvieron que abandonar el estudio por causas distintas a su defunción hagan incurrir en ningún tipo de sesgo de seguimiento.

La respuesta alcanzada puede considerarse, por tanto, adecuada si tenemos en cuenta que se trata de un proyecto con un largo periodo de seguimiento, dirigido a una población de edad avanzada, con una AR activa que había condicionado un deterioro del aparato locomotor, con la consiguiente pérdida de capacidad funcional y con un porcentaje de comorbilidad asociada cercano al 75%. Además, hay que añadir el hecho de que no existe una gran tradición de este tipo de estudios, desarrollados por sociedades científicas, en nuestro país.

En realidad, la tasa de abandonos por causa del paciente no es muy elevada. Éstos pueden estar condicionados por múltiples circunstancias. Los problemas relacionados con los cambios de domicilio de los pacientes y la imposibilidad subsiguiente de contactar con ellos, a pesar de una labor de investigación exhaustiva en guías y registros locales, la pertenencia a un determinado grupo de edad o sexo, las características locales del centro o las circunstancias particulares del investigador, son inherentes a cualquier proyecto de seguimiento longitudinal y pudieron influir en los abandonos. En cualquier caso, las características sociodemográficas y de la AR de las personas que no continuaron su seguimiento, no son muy diferentes de las de aquellas que finalmente permanecieron en el estudio, salvo en que son algo más mayores (61 frente a 63 años de media) y tanto el HAQ como el índice de Larsen son algo más elevados en los que no son seguidos (HAQ, 1,1 frente a 1,4 e índice de Larsen, 60 frente a 51). En cualquier caso la aproximación estadística al estudio longitudinal tiene en cuenta todo el seguimiento disponible de los pacientes y no es previsible que estas diferencias afecten a los resultados finales de incidencia, que además se ajustan por la edad.

Las decisiones que tomamos para las definiciones de caso o incluso para las de algunos factores de riesgo pueden tener consecuencias en los resultados y deben ser interpretadas desde su contexto.

La elección de las fracturas vertebrales sintomáticas como variable de desenlace puede comportar un cierto grado de infraestimación con respecto a las definidas por criterios radiológicos, si bien estas últimas muestran una alta variabilidad en los resultados de las estimaciones en función del método y la escala empleados y presentan un riesgo de supraestimación debido a que no discriminan las alteraciones de la morfología vertebral derivadas de otras patologías.

Otro posible componente de infraestimación adicional a la ya referida en relación con las fracturas radiológicas, es la posibilidad del infradiagnóstico, ya que algunos pacientes pueden acudir a su médico de cabecera ante la aparición de dolor en el contexto de una fractura, no ser diagnosticados, conseguir un buen control sintomático y no llegar a transmitir dicha información al especialista.

Sin embargo, por razones prácticas y éticas, se decidió no hacer estudios radiológicos a todos los pacientes, ya que las fracturas sintomáticas han demostrado una buena correlación con la morbi-mortalidad derivada de las fracturas en estudios poblacionales (Cooper C, 1993a; Johnell O, 2006).

Adicionalmente, la existencia de cierto grado de sesgo de *surveillance* es inevitable, ya que los pacientes con AR más grave y con terapia con GC pueden ser investigados más en profundidad ante los episodios de dolor axial.

La decisión de medir el efecto de la terapia glucocorticoidea a partir de las variables descritas² vino derivada de la no disponibilidad de datos fiables sobre la dosis acumulada. Se consideró que con estas variables, al constituir las fracturas unos eventos irreversibles, se incluiría a los pacientes que los hubieran utilizado de forma previa a la aparición de las fracturas y se podría analizar su posible contribución a la aparición de fracturas, aún cuando se conoce que el efecto de los GC sobre la DMO es parcialmente reversible (Laan RF, 1993). Por otro lado y dado el alto porcentaje de pacientes de la cohorte

² “Tratamiento en algún momento de la enfermedad con GC por un período superior a tres meses” (si/no), “Tratamiento previo con GC por un período inferior a 1 año, entre 1 y 5 años, entre 5 y 10, o superior a 10” (categórica, convertible en *dummies*) y “tratamiento actual con GC” (si/no).

que habían recibido tratamiento con GC por periodos prolongados de tiempo, es posible que gran parte de ellos los utilizara a dosis bajas, tendencia que se ha descrito en un estudio nacional sobre la variabilidad en el manejo de la AR en nuestro país (González-Álvaro I, 2002).

No podemos descartar un cierto grado de infraestimación de los tratamientos indicados para la prevención o tratamiento de la osteoporosis derivado de las características del formulario de recogida de datos en la visita inicial. Este aspecto se corrigió en las visitas posteriores, añadiendo casillas específicas a tal efecto. No obstante, toda interpretación del uso de estos tratamientos en el análisis transversal debe hacerse con cautela.

Por último, el análisis de los factores de riesgo de pérdida de masa ósea se ve restringido parcialmente por la posibilidad de que algunos de ellos hayan podido surgir con posterioridad a la aparición de las fracturas e incluso ser consecuencia de las mismas, en vez de causa. Por ello aconsejamos que el análisis transversal no se interprete, nunca se debe, como el de una relación de causalidad. Por el contrario, aconsejamos que se valore en este sentido el análisis longitudinal, aunque se refiera a fracturas y no a valores densitométricos.

5.2. La cohorte de AR

Las características sociodemográficas de los pacientes evaluados son similares a las publicadas por otros autores en nuestro país (Collado P, 1997; Pastor J, 1998; González-Alvaro I, 2002), lo que supone una garantía adicional de la representatividad de la muestra.

Con respecto a las características clínicas básicas de la AR cabe destacar la amplia distribución entre las diferentes fases de evolución de la enfermedad. En torno al 80% de los pacientes tenían una AR con una actividad moderada a

grave, que había producido deterioro de la integridad estructural articular y condicionaba algún grado de pérdida de la capacidad funcional y la calidad de vida en más del 50% de los sujetos. El 75% de los pacientes tuvieron al menos una determinación positiva del FR y el 44% registraron manifestaciones extraarticulares de la AR, cifras en consonancia con otros estudios nacionales (González-Alvaro I, 2002). Además, cerca del 75% de los casos tenían alguna comorbilidad asociada, en línea con los datos del estudio EPISER (Loza E, 2008).

La repercusión laboral de la AR, con el 3% de los pacientes en situación de ILT y el 16% con ILP, fue cercana a la descrita en el estudio emAR (González-Alvaro I, 2002), aunque menor a la descrita en otros estudios previos de nuestro país (Lajas C, 1999). Entre las probables explicaciones a esta discrepancia podrían encuadrarse los cambios acontecidos en el manejo terapéutico de la AR en los últimos años, a la luz de los avances en el conocimiento y la difusión de guías de práctica clínica (Comité de expertos de la SER, 2000; GUIPCAR, 2007).

La utilización de los FAME fue generalizada y casi el 20% de los sujetos recibieron terapia combinada. El uso de GC a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad fue extendido y en casi la mitad de los casos, por periodos prolongados, entre uno y cinco años. La elevada frecuencia de la utilización de GC encontrada en nuestra cohorte está más en consonancia con lo descrito por autores de EEUU, en torno al 75% de los pacientes (Bijlsma JW, 2002), que por las estimaciones de estudios europeos, cercanas a una cuarta parte de los casos. Otras terapias como los AINE se emplearon activamente en el 75% de los pacientes, principalmente a expensas de los fármacos antiinflamatorios tradicionales. La cirugía correctora articular fue precisa en la cuarta parte de los pacientes y las prótesis articulares fueron las intervenciones más frecuentes. Estos datos son superponibles a los comunicados en el estudio emAR (GUIPCAR, 2007), aunque relativamente menores que en los países de nuestro entorno (Young A, 2000).

Destaca, sin embargo, que a pesar de la edad avanzada de la población, del alto porcentaje de pacientes que se encontraban tomando GC y de que el 81% de las mujeres estaban en el periodo postmenopáusico, menos del 10% de los

pacientes recibía terapia concomitante con fármacos indicados para la profilaxis o el tratamiento de la osteoporosis, fundamentalmente a expensas del calcio y la vitamina D. Los antirresortivos se emplearon en el 2% de los pacientes, pese a que han demostrado su eficacia en la prevención de la pérdida de masa ósea inducida por GC y en la disminución de la incidencia de fracturas, principalmente vertebrales, en estos pacientes (Cohen S, 1999; Reid DM, 2000; Adachi JD, 2000).

Nuestros resultados sugieren una alta concienciación sobre la necesidad de la terapia con FAME, pero una escasa adecuación a las recomendaciones avaladas por la evidencia científica para la prevención de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas en la AR, en consonancia con lo descrito por otros autores (Solomon DH, 2000 y 2006).

Además, se detectaron diferencias significativas en algunos factores, cuya asociación con la osteoporosis o las fracturas osteoporóticas se ha comunicado en la literatura, en función del sexo de los pacientes del estudio. Entre los factores sociodemográficos destaca el hábito tabáquico, factor de riesgo de osteoporosis probado en un metaanálisis reciente (Kanis JA, 2007), que se circunscribió mayoritariamente a los hombres en todos los estratos de edad. Aunque la positividad del FR fue más frecuente y los niveles séricos de PCR fueron más elevados en los hombres que en las mujeres, la mayoría de las variables relacionadas con la gravedad de la AR mostraron una asociación con la población femenina. En este sentido, la AR se manifestó a una edad más temprana, su evolución fue más prolongada y tanto la actividad de la enfermedad medida por los criterios EULAR del DAS28 como la repercusión sobre la disminución de la capacidad funcional, el deterioro articular y la pérdida de la calidad de vida fueron más intensos en las mujeres que en los hombres. Así mismo, la población femenina requirió un mayor número de FAME para el tratamiento de la AR y mostró una tendencia a un mayor número de cirugías ortopédicas que la masculina.

La probada asociación de la edad con la pérdida de masa ósea y el riesgo de presentar fracturas osteoporóticas (Kanis JA, 2007), los hallazgos de diferencias en los factores de riesgo por razones de sexo y las crecientes evidencias existentes, en los últimos años, sobre la asociación adicional de la

actividad de la AR, la pérdida de la capacidad funcional o el daño estructural, hizo aconsejable ajustar todos los análisis, tanto bivariados como múltiples, por las variables confundentes edad y sexo.

5.3. La muestra sometida a estudio densitométrico

Dado que la selección aleatoria de los centros participantes que realizaron la densitometría ósea no se pudo hacer a partir del total de los mismos, sino entre los que disponían de la técnica ya mencionada, se dedicó especial énfasis al análisis de las posibles diferencias entre esta subpoblación y el resto de la población del estudio.

Se valoraron las características socio-demográficas y las relacionadas con la historia ginecológico-obstétrica, la propia AR y los tratamientos recibidos. Los dos grupos mostraron una gran homogeneidad en la mayoría de las características evaluadas y las diferencias significativas encontradas afectaron a pocas variables y fueron de escasa cuantía, por lo que cabe la posibilidad de que hubieran ocurrido por azar.

Es razonable concluir, por tanto, que la subpoblación a la que se realizó el estudio densitométrico puede ser considerada representativa del conjunto de la población.

5.4. Cuantificación de la magnitud del problema osteoporótico en la AR

La relevancia del estudio de la prevalencia de la osteoporosis definida por los criterios densitométricos en la cohorte EMECAR radica en que se trata de la primera estimación realizada en una muestra representativa de la población española de AR. Los escasos datos disponibles hasta la fecha provenían de estudios retrospectivos de corte transversal y ámbito local, basados en diseños de derivación (Nolla JM, 2000; Nolla JM, 2006).

Nuestros resultados confirman la magnitud del problema que comporta la osteoporosis en los sujetos con AR de nuestro país, en ambos sexos. La prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar encontrada en las mujeres (35%) y en los hombres (17%) con AR de nuestro estudio fue similar a la descrita por Nolla y cols. en dos estudios independientes realizados en sendas muestras de 111 mujeres (34%) y 187 hombres (13%) con AR, que habían sido atendidos en las consultas externas de un único centro de Atención Terciaria ubicado en Barcelona y cuyas características clínicas eran superponibles a las de nuestros pacientes (Nolla JM, 2000; Nolla JM, 2006). Así mismo, los valores de DMO y T-score medios descritos para las mujeres también fueron parecidos: DMO media de 0,859 y T-score media de -1,81 en EMECAR frente a 0,842 y -1,85 en el estudio de Nolla y cols., respectivamente (Nolla JM, 2000).

La similitud de nuestras estimaciones de la prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar con las comunicadas por los trabajos realizados en otros países de nuestro entorno les confiere aún mayor validez. En un estudio multicéntrico, basado en la derivación de pacientes, realizado en Italia sobre una población de 925 mujeres con AR, en su mayoría postmenopáusicas (73%), se encontró una prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar del 29% (Sinigaglia L, 2000). De gran peso son los datos aportados por un extenso estudio transversal de diseño poblacional realizado en Noruega, que reclutó 394 mujeres con AR que englobaban un amplio espectro de la enfermedad, a partir de un registro representativo. La aparente inferioridad de sus valores de prevalencia (17%) desapareció en el subgrupo de mujeres de mayor edad (60 a 70 años), en el que alcanzó valores superponibles (32%) a los de nuestra población del mismo rango de edad (Haugeberg G, 2000a). Creemos que las discordancias relativas a la estimación global de la prevalencia responden a la menor edad media de sus pacientes y a su escasa utilización de GC (23%) y que, en realidad, los valores de la prevalencia de osteoporosis en columna lumbar son bastante homogéneos entre estudios. Más difícil resulta la comparación de la prevalencia de osteopenia, dado que utilizaron criterios de definición distintos a los nuestros, estableciendo como diagnóstico de osteopenia un valor de Z-score ≤ -1 DE.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio es la constatación de la elevada prevalencia de osteoporosis en columna lumbar existente en la población con AR de nuestro país. Pese a las limitaciones inherentes al establecimiento de comparaciones con cohortes históricas, las cifras de prevalencia de osteoporosis en la AR son claramente superiores a las descritas en las mujeres y hombres españoles de la población general (Díaz Curiel M, 1996), tanto a nivel global como en los distintos grupos de edad. La prevalencia de osteoporosis en las mujeres de nuestro estudio fue del 35% frente al 11% descrito para la población general. En los hombres de nuestra cohorte, la prevalencia de osteoporosis aumentó desde el 11% a los 50-59 años de edad hasta el 22% a los 70-79 años, frente al incremento del 4% al 11% descrito para los hombres de la población general, respectivamente.

La disminución de la DMO en la columna lumbar en los sujetos con AR se hace evidente a edades tempranas; a partir de los 45 años en las mujeres y de la quinta década en los hombres. También en este caso, los valores medios de DMO en las mujeres de EMECAR fueron inferiores a los de la población de referencia, en todos los rangos de edad (Díaz Curiel M, 1996). En los hombres, este patrón se apreció a partir de los 50 años de edad.

A favor de la validez de estas inferencias se encuadran los hallazgos de los trabajos de Nolla y cols. (Nolla JM, 2000; Nolla JM, 2006) que encontraron que la DMO de las pacientes con AR era inferior a la de la población de referencia, constituida por las mujeres del estudio de la masa ósea de la población española realizado por el grupo de trabajo de Osteoporosis (Díaz Curiel M, 1997). Dada la homogeneidad de las características demográficas y clínicas de nuestra población de estudio con la descrita por estos autores, así como la similitud de los valores de prevalencia hallados en nuestros respectivos trabajos, las conclusiones que esgrimimos se ven claramente reforzadas.

También avalan nuestros hallazgos varios estudios previos de nuestro marco geográfico que han descrito la asociación entre la AR y la disminución de la DMO en la columna lumbar, con reducciones frente a la población de referencia de hasta el 10,7% (Sambrook PN, 1986; Hall GM, 1993; Kroger H, 1994; Peel NF, 1995; Martin JC, 1997). Otros autores encontraron incrementos en la frecuencia de osteoporosis y osteopenia superiores al doble, a pesar de

mostrar sólo leves disminuciones de la DMO con respecto a la población control (Haugeberg G, 2000a).

Las disminuciones crudas de la DMO en nuestra cohorte son poco llamativas, pero los amplios intervalos de confianza parecen reflejar grandes diferencias interindividuales. Además, pequeños cambios en la DMO son capaces de repercutir de forma marcada en la clasificación de los pacientes por los criterios de la OMS (Ahmed AI, 1997). Esto explicaría que factores que producen pequeños cambios en la DMO, condicionen grandes variaciones en la prevalencia de osteoporosis por criterios densitométricos y sugieren la existencia de subgrupos de pacientes con elevado riesgo de osteoporosis.

No podemos descartar por completo que se haya sobreestimado el problema del descenso de la DMO que acontece en la AR en relación con las características del muestreo, ya que se ha descrito que los pacientes seguidos a nivel hospitalario suelen tener una enfermedad más agresiva y con mayor frecuencia presentan factores asociados con una disminución de la DMO, como una mayor actividad de la enfermedad y una mayor repercusión sobre su capacidad funcional, lo que conduce a periodos de inmovilidad prolongada (Lems WF, 1998). Sin embargo, la existencia de un sesgo de selección es muy improbable debido a que nuestro sistema sanitario centra la asistencia especializada en los centros terciarios.

5.5. Factores de riesgo de osteoporosis en la AR

Nuestro estudio identificó como factores asociados de forma independiente a la reducción de la DMO: al sexo femenino, la edad, el peso bajo, una peor percepción en la dimensión mental de la calidad de vida y la duración de la terapia con GC.

La frecuencia de la osteoporosis en nuestros pacientes fue doble en las mujeres que en los hombres, en la misma línea que otros análisis previos (Nolla JM, 2000; Nolla JM, 2006). A su vez, se caracterizó por mostrar un incremento exponencial con la edad, aunque el porcentaje de pacientes con

osteoporosis con una edad superior a los 80 años fue inferior al de las tres décadas previas. Estos últimos hallazgos, también descritos en la población general (Díaz Curiel M, 1996), probablemente estén relacionados con la mayor frecuencia de aparición de espondiloartrosis y fracturas vertebrales (Haugeberg G, 2000a), que aumentan con la edad, y la mayor duración de la AR y, por lo tanto, deben ser interpretados con cautela.

El peso y el IMC bajos son factores clásicamente relacionados con la disminución de la DMO en la osteoporosis primaria (Kanis JA, 2007). Nuestros resultados son coincidentes con los de otros autores que también han recalcado su importancia en la AR (Sinigaglia L, 2000; Nolla JM, 2000).

En nuestros pacientes fue muy frecuente el uso concomitante de GC (84%) por periodos prolongados de tiempo, lo cual está indicado para controlar la actividad de la enfermedad, dado que se trataba de pacientes con una enfermedad agresiva (Lodder MC, 2000). No se encontraron diferencias significativas en la reducción de la masa ósea entre los pacientes que habían recibido GC en alguna ocasión a lo largo de la evolución de la enfermedad y los que nunca los habían tomado, como se ha descrito por Haugeberg y cols., que sólo encontraron asociación significativa con la utilización actual de dichos fármacos (Haugeberg G, 2000a). La explicación más plausible estaría en relación con la reversibilidad del efecto nocivo sobre la masa ósea de los GC, cuando se utilizan por cortos periodos de tiempo (Laan RF, 1993). En esta línea también se encuadraría el hallazgo en nuestra cohorte de una asociación significativa entre la duración de la terapia glucocorticoidea y la reducción de la DMO o la asociación entre la dosis acumulada de prednisona y la disminución de la masa ósea comunicada por otros investigadores (Nolla JM; 2000). Sin embargo, otros autores (Spector TD, 1993) no han encontrado asociación entre la dosis de GC (media diaria y acumulada) ni la duración de dicho tratamiento y la DMO.

En la actualidad, sigue sin existir un consenso definitivo sobre el efecto de los GC a dosis bajas sobre el hueso. Aunque numerosos estudios han descrito una disminución de la DMO en los pacientes tratados con GC en comparación con los no tratados (Verstraeten A, 1986; Laan RF, 1992b; Garton MJ, 1993), otros trabajos no lo han podido confirmar (Sambrook PN, 1989; Leboff MS, 1991).

La asociación vislumbrada entre una peor percepción de la calidad de vida por los pacientes en su dimensión mental, no así en la física, y la reducción de la masa ósea nos parece un hallazgo interesante. Podría tratarse de un indicador indirecto de menor movilidad en relación con la falta de aceptación de la enfermedad, aunque también está descrita la relación entre la masa ósea baja y la depresión (Schweiger U, 1994).

Además de los factores descritos, algunas características relacionadas con la AR se perfilaron como parámetros a tener en cuenta a la hora de decidir a qué pacientes solicitar un estudio densitométrico. Los pacientes con una enfermedad más evolucionada, FR positivo, unos valores más elevados en los índices de actividad de la AR, un mayor grado de pérdida de capacidad funcional y un daño estructural más grave registraron las frecuencias máximas de osteoporosis, lo que sugiere que estos sujetos constituían un grupo de alto riesgo de presentar fracturas osteoporóticas, aunque no se llegó a demostrar la asociación independiente de estas mediciones con la pérdida de masa ósea.

Estos últimos indicadores ya han sido señalados en estudios previos. Haugeberg y cols. apuntaron la asociación de la duración de la AR, el HAQ y la positividad para el FR con la reducción de la DMO en la columna lumbar, asociación que sí fue significativa para las determinaciones realizadas en el cuello femoral (Haugeberg G, 2000a). Sinigaglia y cols. indicaron que las pacientes con osteoporosis tenían una duración de la enfermedad y un grado de discapacidad significativamente mayores que las mujeres sin osteoporosis y observaron una relación lineal entre la prevalencia de osteoporosis y los estadios funcionales de Steinbroker (Sinigaglia L, 2000).

En las mujeres es oportuno destacar un factor adicional, la situación de postmenopausia, que suponía una prevalencia de osteoporosis dos veces y media superior a la de las pacientes en edad fértil. Algunos estudios han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la duración del periodo postmenopáusico y la DMO, tanto en columna lumbar como en cuello femoral (Nolla JM, 2000).

5.6. Relación entre la DMO y las fracturas en la AR

Las fracturas osteoporóticas son la principal consecuencia clínica de la osteoporosis y el riesgo de presentar una fractura vertebral, en la osteoporosis primaria, aumenta de dos a tres veces por cada DE que disminuye la DMO de la columna lumbar por debajo del valor esperado (Garton MJ, 1993). En la AR se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar fracturas vertebrales (Spector TD, 1993; Peel NF, 1995) y periféricas (Hooyman JR, 1984) frente a la población general, sin embargo en lo referente a su relación con la DMO se han comunicado hallazgos contrapuestos.

En nuestro estudio, los pacientes con fracturas osteoporóticas previas tenían una prevalencia muy elevada de osteoporosis densitométrica (71%), aunque no se encontraron diferencias significativas entre los valores de DMO lumbar de los sujetos con o sin fracturas. Los trabajos de Spector y cols. encontraron un riesgo aumentado de presentar fracturas vertebrales en las mujeres con AR tratadas con GC a dosis bajas durante periodos prolongados de tiempo frente a los controles de la población general, pero tampoco hallaron diferencias significativas en la DMO de la columna lumbar y la cadera entre las pacientes con AR que tenían o no tenían fracturas (Spector TD, 1993).

Estas diferencias en la relación entre la DMO y el riesgo de fracturas en la osteoporosis secundaria frente a la osteoporosis primaria podrían reflejar una alteración de la calidad ósea debida a la actividad de la enfermedad o al uso de GC (Weinstein RS, 1998; Manolagas SC, 2000; Weinstein RS, 2002), así como el impacto de otros factores como la mayor tendencia de estos pacientes a las caídas (Kaz H, 2004) o alteraciones en la biomecánica de la columna vertebral condicionadas por las deformidades articulares que ocasiona la AR.

Por otro lado, se calcula que las mediciones de la DMO reflejan aproximadamente el 75% de la variabilidad de la resistencia ósea, mientras que la calidad ósea contribuye al 25% restante (Mazess RB, 1982). Además algunos autores postulan una menor correlación entre la DMO de la columna lumbar y las fracturas vertebrales que con la DMO de cadera, en parte a causa de los artefactos relacionados con la aparición de osteofitos y aterosclerosis con la edad y las alteraciones que ocasionan las fracturas en la medición de la

DMO por técnicas DXA. Sin embargo, la disminución de la DMO menor de la esperada por la prevalencia de fracturas, la ausencia de diferencias en la DMO entre los pacientes con y sin fracturas no sólo a nivel lumbar sino también en cuello femoral, habla más a favor de la heterogeneidad en la calidad ósea que de los problemas relacionados con los artefactos en la medición de la DMO en estas pacientes (Peel NF, 1995).

En resumen y aunque existen evidencias contrapuestas (Naganathan V, 2000; Selby PL, 2000), cada vez son más los autores que describen que los pacientes que reciben GC por periodos prolongados de tiempo, con o sin AR, pueden presentar fracturas en puntos de corte más altos de DMO medida por DXA (Luengo M, 1991; Peel NF, 1995; Johnell O, 2005a; van Staa TP, 2002; van Staa TP, 2003). Este planteamiento es válido no sólo para las fracturas vertebrales, sino también para las periféricas, como comunicaron Orstavik y cols. (Orstavik RE, 2004b), que encontraron un incremento del riesgo de fracturas no vertebrales de 1,52 veces en los pacientes con AR y masa ósea baja (Z-score -1).

5.7. Prevalencia de fracturas en la AR

Las estimaciones de la prevalencia de las fracturas osteoporóticas sintomáticas en la cohorte EMECAR arrojan cifras aparentemente distintas a las descritas en estudios previos para pacientes con AR de otros países de nuestro marco geográfico (Spector TD, 1993; Orstavik RE, 2004b; van Staa TP, 2006; Arai K, 2006). Sin embargo, dichas discordancias pueden ser explicadas, al menos en parte, por diferencias metodológicas y de la población estudiada. Una dificultad añadida a la hora de establecer comparaciones deriva de la escasez de estudios de base poblacional publicados sobre este tema en nuestro entorno, aún más acentuada, si centramos nuestro objetivo en las fracturas clínicas.

En nuestro país, este es el primer estudio realizado sobre una muestra representativa de la población de pacientes con AR. Lamentablemente, en nuestro medio no disponemos de datos sobre la prevalencia de fracturas osteoporóticas sintomáticas en estos pacientes, que nos permitan establecer

comparaciones. Tan sólo existe información indirecta de la magnitud del problema proveniente de un estudio sobre las fracturas vertebrales clínicas diagnosticadas en las consultas de Reumatología de un único centro de Asistencia Terciaria de nuestro país, durante el periodo de 1990 a 1999 (Nolla JM, 2001a). Nolla y cols. describieron que el 6% de los pacientes que fueron atendidos por dolor axial en el contexto de una fractura vertebral tenían AR y el 90% de los mismos había recibido GC orales. Estos datos, pese a las diferencias metodológicas y de la población, van en la misma dirección que nuestros resultados.

En el marco geográfico europeo, van Staa y cols. en el Reino Unido (van Staa TP, 2006) encontraron una prevalencia acumulada de fracturas (8%), en su mayor parte sintomáticas, inferior a la hallada en nuestros enfermos (13%). Pese a su diseño poblacional y su gran tamaño muestral, la definición de AR fue menos restrictiva, ya que la información se obtuvo a partir del registro nacional de los médicos de atención primaria (GPRD), lo que podría corresponderse con una infraestimación de las consecuencias clínicas de la AR. A su vez, la valoración de las fracturas se circunscribió a unas localizaciones específicas —Colles, húmero, costillas, fémur-cadera, pelvis o vértebras— por lo que se excluyeron del análisis algunas fracturas de naturaleza osteoporótica que, sin embargo, sí se contabilizaron en nuestros pacientes. Por otro lado, la tasa de utilización de los GC orales fue muy inferior a la de nuestra población (24% frente al 84%), al igual que el porcentaje de los tratamientos con FAME, lo que podría haber inducido una menor pérdida de masa ósea secundaria al uso de GC o estar en relación con una menor actividad o gravedad de la AR de estos pacientes frente a nuestros casos, parámetros ambos que se han relacionado con las fracturas en la AR, como ya hemos visto .

Sin embargo y a diferencia del presente estudio, la mayoría de los trabajos sobre fracturas han enfocado la investigación desde una perspectiva parcial, centrando el análisis de las fracturas en subgrupos: vertebrales o periféricas, con especial énfasis en la cadera.

5.7.1. Prevalencia de fracturas vertebrales

Establecer comparaciones entre poblaciones con respecto a este tipo de fracturas tiene la dificultad añadida de que los criterios de caso varían de unos estudios a otros. La ausencia de una línea de fractura que defina de una forma inequívoca la existencia de una fractura vertebral ha condicionado la utilización de dos definiciones. El término **deformidad**, empleado para definir las alteraciones morfológicas del cuerpo vertebral asociadas con la osteoporosis, y la nomenclatura de **fractura**, que se reserva para las deformidades que se acompañan de clínica.

En los pacientes con AR, los estudios se han centrado mayoritariamente en la prevalencia de las deformidades vertebrales, aunque dos estudios holandeses, como los de Lems y cols. y de Nijs y cols., abordaron ambos aspectos de las fracturas vertebrales, el radiológico y el sintomático (Lems WF, 1995; de Nijs RN, 2001). Pese a las diferencias metodológicas, dado que dichos estudios se proyectaron para analizar la influencia de la terapia con GC sobre las fracturas vertebrales, con un diseño de casos y controles en el que las muestras se seleccionaron a partir de las derivaciones de estos pacientes a centros de Asistencia Terciaria, constituyen las aproximaciones más cercanas a nuestros resultados, ya que no hemos encontrado ningún estudio de prevalencia acumulada de fracturas vertebrales sintomáticas realizado sobre una muestra representativa de la población de AR.

El estudio de Lems y cols., realizado en un solo centro y con una muestra de pequeño tamaño (77 pacientes), encontró una prevalencia de fracturas vertebrales sintomáticas (7%) superponible a la nuestra (7%), aunque los pacientes tenían una edad y una duración de la enfermedad más avanzadas, junto con unas cifras más elevadas de VSG que los individuos de nuestra población, lo que podría haber seleccionado a sujetos con una mayor actividad de la AR (Lems WF, 1995). De Nijs y cols., en un trabajo posterior en el tiempo, multicéntrico y con una muestra de mayor tamaño (410 mujeres), comunicaron una prevalencia de fracturas vertebrales sintomáticas (5%) inferior a la de nuestra cohorte (de Nijs RN, 2001). Esta diferencia se acentuaba aún más, si tenemos en cuenta que sólo incluyeron mujeres y mayoritariamente postmenopáusicas, cuyos valores de prevalencia equivalentes en nuestra

cohorte rondarían el 8%. Por lo demás, las características de su muestra eran bastante similares a las de nuestra población.

En ambos estudios, las cifras de prevalencia de deformidades vertebrales mostraron una gran disparidad entre sí y con respecto a las fracturas clínicas, oscilando desde el 40% (Lems WF, 1997) al 19% (de Nijs RN, 2001). La amplia variabilidad en las estimaciones de la prevalencia de deformidades vertebrales en la AR es la norma. En los primeros trabajos, realizados sobre muestras pequeñas de mujeres con AR seleccionadas a partir de las derivaciones a centros de Asistencia Terciaria, se han publicado valores de prevalencia que oscilaron del 8%, descrito por Verstraeten y cols. en Bélgica en 104 AR postmenopáusicas de menor edad y con menor duración de la enfermedad que nuestras pacientes (Verstraeten A, 1986), al 12%, encontrado por Spector y cols. en 191 casos londinenses más jóvenes que nuestras pacientes (de 45 a 65 años) y con menor utilización de GC (28%) (Spector TD, 1993), e incluso hasta el 28%, comunicado por Peel y cols. en la región de Sheffield en 76 AR postmenopáusicas de mayor edad (50 a 79 años) y con terapia glucocorticoidea prolongada a dosis bajas -más de 10 años en el 85% de los sujetos (Peel NF, 1995). Más recientemente, los estudios japoneses arrojan cifras de prevalencia de deformidades vertebrales algo inferiores (21%), aunque incluyeron 117 mujeres postmenopáusicas de menor edad que nuestras pacientes (de 50 a 64 años) y atendidas en un solo centro hospitalario (Arai K, 2006). Sus resultados están en línea con los publicados por Orstavik y cols. en Oslo (21%), en el principal estudio representativo de la población de AR realizado sobre una submuestra de 229 mujeres, que tenía unas características demográficas y clínicas similares a las de nuestra cohorte (Orstavik RE, 2003).

Como se puede comprobar, existen discrepancias marcadas entre los datos obtenidos con la valoración de las fracturas vertebrales clínicas y los estimados por los estudios radiológicos o morfométricos basados en técnicas DXA, con valores de prevalencia hasta 4 a 6 veces superiores en los segundos frente a los primeros (Lems WF, 1997; de Nijs RN, 2001); diferencias ya referidas por otros autores (Cooper C, 1995) que las cifraban en el triple. De acuerdo a estos cálculos, la prevalencia de fracturas vertebrales de nuestra cohorte no estaría

muy alejada de la descrita para la población de AR de Oslo (Orstavik RE, 2003).

Destaca también la llamativa disparidad entre los distintos estudios de deformidades vertebrales, condicionada por la ausencia de unos criterios de definición cualitativa consensuados y de unos métodos de medición aceptados universalmente, además de las posibles diferencias en los criterios de selección de las muestras y las características de los pacientes, ya reseñada por otros autores (Díaz JB, 2000). En este contexto, creemos que el análisis de las fracturas vertebrales sintomáticas puede tener algunas ventajas frente al radiológico. Por un lado, evita someter a radiaciones a amplias muestras de la población y facilita la realización de estudios epidemiológicos dado que disminuyen los requerimientos técnicos, humanos y económicos. Así mismo, está sujeto a menor variabilidad relacionada con la definición y medición de las mismas, ya que eliminamos el sesgo de los falsos positivos inevitables en los estudios radiológicos. Además, al seleccionar a los pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas, centramos nuestro análisis sobre la población con mayor necesidad de actuación terapéutica y por tanto que realiza un mayor consumo de recursos, aparte de ser la que tienen verdadera implicación en la calidad de vida y la función física y emocional.

5.7.2. Prevalencia de fracturas periféricas

Los estudios sobre la prevalencia acumulada de las fracturas periféricas en la AR en los países de nuestro entorno son mucho más escasos que los de las fracturas vertebrales y, *a priori*, arrojan unas cifras muy superiores a las de nuestra cohorte. Recientemente, Orstavik y cols. han descrito una prevalencia acumulada de fracturas no vertebrales del 21%, frente al 7% de nuestra serie, en un subgrupo de pacientes con AR seleccionado a partir de una cohorte representativa de Oslo, coincidente en el tiempo con la nuestra (Orstavik RE, 2004b). No obstante, existen notables diferencias en las características sociodemográficas y clínicas de las dos poblaciones que podrían justificar, al menos en parte las variaciones halladas. Las más destacadas derivan de sus criterios de inclusión, que seleccionaron mujeres de al menos 50 años de edad y con una evolución de la enfermedad superior a los dos años; todos ellos

factores que han demostrado estar asociados con las fracturas en nuestra cohorte. Pero, aún circunscribiendo nuestro análisis a dichos criterios de selección, nuestra prevalencia (12%) seguiría siendo inferior. Entre las posibles explicaciones a la diferencia de los resultados, resaltar la existencia de otras características de su población con capacidad potencial de disminuir la masa ósea y conducir a la aparición de fracturas, como la mayor evolución de la AR, la mayor frecuencia del hábito tabáquico, su menor IMC y la menor frecuencia de utilización de los FAME. Además, creemos que el estudio tiene algunas limitaciones que han podido desempeñar un papel determinante. Entre ellas, destacar que las fracturas fueron comunicadas por el propio paciente a través de cuestionarios autoaplicados, lo que podría haber condicionado un sesgo de recuerdo, y la verificación de los datos se hizo telefónicamente dos años más tarde, confirmando la existencia de algunas discrepancias en el número y tipo de fracturas (6%) y su fecha de aparición (29%). Por otro lado, la tasa de participación final fue baja (47%), lo que podría haber seleccionado un subgrupo de pacientes con mayores factores de riesgo.

Entre los distintos tipos de fracturas no vertebrales, las fracturas de cadera han centrado la mayor atención. También en este caso, las prevalencias encontradas en los primeros estudios desarrollados en países de nuestro entorno, cercanas al 3%, fueron algo superiores a la nuestra (2%). En Bélgica, Verstraeten y cols. publicaron una prevalencia del 3%, aunque en una muestra pequeña (104 pacientes) de un solo centro, no representativa de su población de AR (Verstraeten A, 1986). A su vez Huusko y cols. en la región central de Finlandia, hallaron una prevalencia de fracturas de cadera del 3%, en una muestra representativa de su población de AR en el periodo de tiempo transcurrido desde 1991 a 1993 (Huusko TM, 2001). Es posible que los cambios acontecidos en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes en los últimos años hayan podido influir en la obtención de cifras más elevadas de prevalencia en estos trabajos (Edwards CJ, 2005), ya que los datos más actuales, publicados en Japón en el año 2007, estiman una prevalencia de fracturas de cadera del 2%, superponible a la encontrada en nuestra población (Arai K, 2007).

El patrón de distribución de las fracturas periféricas en nuestra población de AR fue bastante cercano al descrito en los estudios previos, con la salvedad de las fracturas de Colles, que muestran discordancias entre los distintos trabajos. Al igual que describieron van Staa y cols. en el Reino Unido, en nuestros pacientes predominaron las fracturas vertebrales y de cadera, seguidas de cerca por las de húmero y pelvis (van Staa TP, 2006). En lo que respecta a las fracturas de Colles, mientras que su prevalencia en nuestra cohorte fue similar a la de las fracturas de cadera, en su serie tuvieron menor representación. Sin embargo, la serie de Orstavik y cols. en Oslo describió una prevalencia doble de las fracturas de Colles frente a las fracturas de cadera, aunque puntualizaron el posible origen traumático de un porcentaje de ellas (Orstavik RE, 2004b). Sus resultados coinciden con los nuestros al señalar a las fracturas de cadera y húmero entre las más frecuentes de las fracturas periféricas. Es posible que las diferencias halladas en las fracturas de Colles entre estudios estén sujetas a un mayor sesgo en la recogida de datos condicionado tanto por su menor morbilidad, que permite un tratamiento ambulatorio y dificulta el recuerdo por parte del paciente, como por su mayor asociación a traumatismos menores, que puede favorecer que los profesionales médicos no las asocien con la osteoporosis.

En cuanto al número de fracturas, predominaron las fracturas únicas (74%) y en los pacientes con fracturas múltiples, la mayoría tuvieron 2 episodios, coincidiendo con lo publicado por otros autores (Peel NF, 1995).

A tenor de todo lo expuesto previamente, aunque las diferencias entre las características metodológicas y de la población de nuestro proyecto y las de los estudios comentados dificultan la comparación de los resultados obtenidos, no nos parece disparatado pensar que, en realidad, la prevalencia de fracturas de nuestros pacientes con AR es bastante similar a la encontrada en los países de nuestro entorno. Sin embargo, no podemos descartar que existan diferencias geográficas no completamente explicables por las variaciones en los factores expuestos previamente, al igual que se ha sugerido en el estudio EVOS realizado en la osteoporosis primaria (O'Neill TW, 1996).

Por otro lado, consideramos que la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas en nuestros pacientes (13%) es elevada en relación con la descrita para la población general española, pese a las limitaciones inherentes al ejercicio de efectuar comparaciones con cohortes históricas, no controladas por la edad ni el sexo. En el estudio de González-Macías y cols., realizado en el mismo contexto temporal que nuestro trabajo, la prevalencia acumulada de fracturas osteoporóticas clínicas, de localización axial o periférica, estimada en 5.195 mujeres de la población general de todo nuestro territorio nacional, fue del 20%, aunque sólo evaluó los estratos de edad mayor o igual a 65 años (González-Macías J, 2004). Esta prevalencia es inferior a la hallada en nuestra cohorte, del 25%, en las mujeres con AR de ese rango de edad. Cabe destacar la clara desviación del IMC hacia la obesidad y la inclusión de un 1% de pacientes con diagnóstico de AR en la población analizada por González-Macías y cols., lo que hace esperar que el incremento de la prevalencia de fracturas encontrado en nuestra cohorte esté siendo infraestimado.

En nuestros pacientes, la distribución de los tipos específicos de fracturas sintomáticas mostró analogías y diferencias con respecto a la población general española que merece la pena comentar. Las fracturas vertebrales fueron, entre las fracturas típicamente asociadas con la osteoporosis, el tipo más prevalente (7%) y el que mostró la máxima diferencia frente a los valores de prevalencia descritos para la población general española (2%) (González-Macías J, 2004), aún más acentuada si circunscribíamos nuestro análisis a la población mayor de 65 años (14%). La explicación más verosímil a la preponderancia de las fracturas vertebrales en los pacientes con AR de nuestra cohorte es que la utilización de GC, casi generalizada, podría estar jugando un papel patogénico importante, dado que inducen mayor pérdida de masa ósea en el hueso trabecular que en el cortical.

Más difíciles de establecer son las comparaciones con los estudios que valoran las deformidades vertebrales por criterios radiológicos, ya que el diagnóstico clínico en esta clase de fracturas es escaso. Se ha cifrado que como máximo un tercio de estos casos, en un área con experiencia y medios diagnósticos adecuados, solicita asistencia sanitaria (Cooper C, 1992; Nevitt MC, 1998). En España destacan el realizado por Díaz y cols. que encontró una prevalencia de

deformidades vertebrales del 25% en la población general de Oviedo en el año 1996 (Díaz JB, 2000) y el publicado por Naves y cols. sobre una muestra de hombres mayores de 50 años, representativos de la población masculina de dicha provincia, que estimó una prevalencia acumulada del conjunto de fracturas, deformidades vertebrales y fracturas no vertebrales, del 26% (Naves M, 2005). Estos trabajos también sugieren la carga que suponen las fracturas vertebrales en los pacientes con AR de nuestro país, ya descrita por otros autores (Spector TD, 1993; Orstavik RE, 2004a; van Staa TP, 2006).

En las fracturas de cadera también se registró una prevalencia acumulada (2%) superior a la de la población general española (1%) y, al igual que en las vertebrales, el incremento se hizo más evidente en los mayores de 65 años, en los que la prevalencia ascendía al 4% (González-Macías J, 2004), en línea con lo descrito en estudios controlados previos (van Staa TP, 2006; Arai K, 2007). Al papel patogénico de los GC en nuestros pacientes, cabría sumar la más que probable predisposición a las caídas en una población con una importante pérdida de capacidad funcional derivada de la propia enfermedad.

Por el contrario, las fracturas de Colles (2%) mostraron una prevalencia claramente inferior a la descrita para la población general española (7%) (González-Macías J, 2004), que persistía en los mayores de 65 años (3%), análogamente a las descripciones de van Staa y cols., previamente comentadas (van Staa TP, 2006). Una de las hipótesis barajadas para explicar la menor frecuencia de fracturas de Colles en estos pacientes, si bien se desconoce la causa a ciencia cierta, podría ser la tendencia a evitar los traumatismos sobre las manos por la incapacidad resultante de las deformidades condicionadas por la AR, lo que favorecería los impactos directos sobre el fémur y disminuiría los acontecidos sobre el tercio distal del radio. Otra posibilidad vendría derivada de su menor morbilidad, que facilitaría su manejo a nivel extrahospitalario y podría condicionar un sesgo de recuerdo.

Más de la mitad de las fracturas no vertebrales tuvieron lugar en localizaciones distintas al extremo distal del radio y la cadera. Entre ellas destacaron por su frecuencia las fracturas de húmero, con una prevalencia semejante a las de cadera y Colles y ligeramente superior a la descrita para las mujeres mayores

de 65 años de la población general española (3%) (González-Macías J, 2004), seguidas por las de pelvis, fémur distal y costillas.

Nuestros datos sugieren que los pacientes con AR de la población adulta española tienen una prevalencia elevada de fracturas osteoporóticas clínicas, superior a la descrita para la población general de nuestro país, con la excepción de las fracturas de Colles. Pese a las limitaciones ya descritas, las similitudes con estudios previos realizados en otras poblaciones con AR les aportan consistencia (Spector TD, 1993; Orstavik RE, 2004b; van Staa TP, 2006; Arai K, 2007).

5.8. Incidencia de fracturas

Nuestro proyecto constituye el primer estudio longitudinal multicéntrico prospectivo que estima la incidencia global de fracturas osteoporóticas sintomáticas en una cohorte de AR de ambos sexos, representativa de nuestra población nacional. Los escasos estudios poblacionales previos que han abordado este tema desde una perspectiva global, aún teniendo tamaños muestrales superiores, han contado con la desventaja de ser retrospectivos (Hooyman JR, 1984; van Staa TP, 2006). Algunos estudios prospectivos más recientes se han centrado en tipos específicos de fracturas, vertebrales definidas por criterios radiográficos (Orstavik RE, 2004a) o periféricas, limitando el análisis a las fracturas consideradas típicamente osteoporóticas (Cooper C, 1995; Huusko TM, 2001; Orstavik RE, 2004b). Otros han valorado todas las fracturas osteoporóticas clínicas, pero han seleccionado la población del estudio a partir del ámbito hospitalario, con la consiguiente sombra de la sobreestimación (Furuya T, 2007). Y además, la mayoría de ellos se han circunscrito a la población femenina. Como consecuencia, el marco de referencia se caracteriza por un escaso volumen de información junto con una gran heterogeneidad tanto metodológica como muestral, lo que dificulta notablemente los análisis comparativos de la incidencia de fracturas osteoporóticas entre poblaciones de pacientes con AR. En este contexto,

creemos que este apartado de nuestro estudio es el que aporta los datos de mayor trascendencia clínica.

Sin olvidar las salvedades previamente expuestas, la incidencia global de fracturas osteoporóticas sintomáticas en los pacientes de nuestra cohorte no difiere grandemente de la esperada, de acuerdo a las estimaciones previas de otros autores. Un estudio coetáneo del Reino Unido (van Staa TP, 2006) de diseño poblacional y gran tamaño muestral (30.262 pacientes con AR), aunque retrospectivo, encontró una incidencia acumulada de fracturas clínicas (8%), tras un periodo de seguimiento con una mediana de 7,6 años, concordante con la nuestra (9%). El posterior hallazgo de valores similares de incidencia acumulada de fracturas sintomáticas de localización vertebral o periférica (8%) en una cohorte prospectiva japonesa de 1.733 AR, seguida del año 2000 al 2005, aporta aún más consistencia a nuestros resultados (Furuya T, 2007).

En el análisis pormenorizado de la incidencia de los distintos tipos de fracturas, nuestras estimaciones para las fracturas vertebrales y el conjunto de las fracturas periféricas mostraron unos valores análogos a los referidos por los estudios longitudinales previos. Aún con las salvedades derivadas de las diferencias en los criterios de definición, la incidencia de fracturas vertebrales clínicas de las mujeres de nuestra cohorte (1,4 fracturas por 100 pacientes-años) parece corresponderse con la descrita en Noruega para las deformidades vertebrales, de 2,9 a 6,7 fracturas por 100 pacientes-años según el método radiológico empleado, en una época cercana en el tiempo (Orstavik RE, 2004a). Sin embargo, en Japón (Furuya T, 2007) se ha comunicado recientemente una menor incidencia acumulada de fracturas vertebrales clínicas tras 5 años de seguimiento (1,9%), que en la población de nuestra cohorte si realizamos el análisis en la población de edad y sexo equivalentes (3,5%). El papel que haya podido jugar la aplicación de terapias más adecuadas de prevención y tratamiento de la osteoporosis en estas discrepancias gana fuerza al comprobar que los autores de este estudio demostraron el efecto preventivo de los bifosfonatos y los suplementos de vitamina D sobre la incidencia de fracturas en sus pacientes. Así mismo, en nuestra cohorte se comprobó un incremento progresivo y significativo de la prescripción de estas terapias a lo largo de los 4 años del seguimiento.

Los valores estimados para la incidencia global de las fracturas periféricas, menos sujetas a variaciones en la definición, presentaron mayor semejanza con la literatura, 1,5 frente a 1,6 fracturas por 100 pacientes-años en un estudio noruego de un contexto temporal próximo (Orstavik RE, 2004b), aunque se identificaron diferencias entre los subtipos específicos de fracturas que analizaremos más adelante. Al contrario que lo descrito para las fracturas vertebrales, la incidencia acumulada de fracturas no vertebrales de la cohorte japonesa (Furuya T, 2007) fue superior (6%) a la descrita en nuestros pacientes (4%). Al ser sujetos reclutados a partir de las consultas hospitalarias, es probable que se seleccionaran individuos potencialmente más graves o con peor capacidad funcional, especialmente si tenemos en cuenta que el 73% de dichas fracturas se produjeron a consecuencia de caídas.

Por todo lo expuesto anteriormente pensamos que, en realidad la incidencia de fracturas osteoporóticas en los pacientes con AR de los países de nuestro entorno debe ser bastante similar a la encontrada en nuestro estudio.

En relación con el número de fracturas, la mayoría de los pacientes presentaron fracturas únicas, al igual que han descrito Furuya y cols., que registraron un 29% de fracturas múltiples en su serie (Furuya T, 2007).

En general, nuestros datos también parecen confirmar la evidencia acumulada hasta la fecha en países de nuestro entorno, que señala la existencia de un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas en estos pacientes con respecto a la población general (Hooyman JR, 1984; Spector TD, 1993; Cooper C, 1995; Huusko TM, 2001; Orstavik RE, 2004a; Orstavik RE, 2004 b; van Staa TP, 2006). Sin embargo, al tratarse de un estudio no controlado, las comparaciones con la población general de nuestro país han de ser consideradas con extrema cautela, dado que las poblaciones y la metodología difieren sustancialmente de unos estudios a otros.

Los estudios poblacionales sobre incidencia de fracturas periféricas realizados en nuestro país son escasos y los de fracturas vertebrales aún lo son más, en buena medida por las dificultades metodológicas que conllevan.

5.8.1. Incidencia de fracturas vertebrales

Destaca el estudio de Naves y cols. que se desarrolló en un contexto temporal cercano a nuestro proyecto, de 1996 a 2002, y que estimó la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas en una muestra representativa de la población de Oviedo de edad superior a 50 años (Naves M, 2000). Sobre la base de estos datos, la incidencia de fracturas vertebrales de nuestra cohorte de pacientes con AR calculada para el mismo estrato de edad (1.628 por 100.000 pacientes-años) sería bastante superior a la descrita para la población general (985 por 100.000 pacientes-años). Si bien su metodología, mediante el seguimiento de la aparición de deformidades vertebrales a través de cuestionarios postales, podría tender a una cierta infraestimación de la incidencia debido a la mayor propensión tanto a las pérdidas de seguimiento como a los sesgos de recuerdo en ese tipo de diseños, los autores refieren que tan sólo el 17% de las deformidades contabilizadas en mujeres asociaron sintomatología. Por consiguiente, cabría esperar que el exceso de incidencia hallado en la AR sea real y de una magnitud aún superior.

Estos hallazgos están en consonancia con el incremento estimado de la incidencia de deformidades y fracturas clínicas vertebrales en los pacientes con AR, de 2 a 3 veces, en los estudios controlados noruegos y británicos (Orstavik RE, 2004a; van Staa TP, 2006). La concordancia entre los resultados de estos estudios y nuestros planteamientos les confiere mayor solidez. De ser real, la mayor predisposición a la incidencia de fracturas vertebrales en nuestros pacientes tendría su explicación más plausible en la utilización generalizada de los GC, 84% frente al 50-60% descrito en los estudios previos. Esta hipótesis estaría avalada por los resultados de estudios epidemiológicos que remarcan la escasa variación geográfica de la incidencia de fracturas vertebrales entre los países europeos descrita en la osteoporosis primaria, con la única excepción de los países escandinavos (EPOS, 2002), y los que demuestran que los GC incrementan el riesgo de fracturas osteoporóticas, especialmente en localizaciones con predominio de hueso trabecular, como las vértebras o el cuello femoral (van Staa TP, 2000; van Staa TP, 2002; Angeli A, 2006).

La fractura vertebral confirmó ser la fractura osteoporótica con mayor incidencia en ambos sexos, en línea con las descripciones de los estudios retrospectivos

de Hooyman y cols. en Rochester (Hooyman JR, 1984), sobre una población exclusivamente femenina y de van Staa y cols. en el Reino Unido (van Staa TP, 2006), sobre AR de ambos sexos. Además, la preponderancia de las fracturas vertebrales frente a las fracturas de cadera y Colles en nuestros sujetos, 14 veces superior a la de cadera y 7 veces mayor que la de Colles, fue muy superior a la descrita en la población general, del orden de 4 y 2 veces, respectivamente.

5.8.2. Incidencia de fracturas no vertebrales

A diferencia de las fracturas vertebrales y del resto de fracturas no vertebrales, los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de las fracturas de cadera en nuestro país son numerosos, tanto por su gravedad como por la mayor facilidad a la hora de obtener datos fiables, ya que casi siempre conlleva la necesidad de ingreso hospitalario. Los valores obtenidos en nuestros enfermos (157 fracturas por 100.000 pacientes-años), contrariamente a lo esperado, se mostraron inferiores a la incidencia media descrita para nuestra población general en diferentes estudios: bien de diseño local, como el de Oviedo (236 fracturas por 100.000 pacientes-años) (Naves M, 2000) y los retrospectivos de Zamora (Izquierdo M, 1997) o Palencia (Arboleya LR, 1997) que tenían valores de incidencia similares y se desarrollaron próximos en el tiempo, bien multicéntricos y de carácter nacional, como los de Serra y cols. (517 casos por 100.000 pacientes-años, de 1996 a 1999) (Serra JA, 2002) y Herrera y cols. (694 fracturas por 100.000 pacientes-años, en 2002) (Herrera A, 2006).

Así mismo, las evidencias provenientes de Estados Unidos y de otros países europeos se encuadran en el extremo opuesto a nuestra experiencia, con incrementos del riesgo de fractura de cadera frente a la población general del doble al triple (Cooper C, 1995; Huusko TM, 2001; van Staa TP, 2006), e incluso del orden de 9 veces en un registro noruego de AR coetáneo a nuestro trabajo, de 1998 a 2001 (Orstavik RE, 2004b). En la misma línea, estimaciones recientes originadas en Japón cifran la incidencia anual de fractura de cadera en sus pacientes con AR (1,8%) en valores aparentemente superiores a los nuestros, si bien se trata de un registro de base hospitalaria (Arai K, 2007).

Es posible que parte de estas discordancias puedan atribuirse a diferencias metodológicas, estudios retrospectivos o de ámbito hospitalario, o de las características de la población. En concreto, en el estudio noruego se seleccionaron exclusivamente mujeres con bajo IMC, menor uso de FAME, mayor porcentaje de tabaquismo, una duración más prolongada de la enfermedad y peores índices de capacidad funcional (Orstavik RE, 2004b) y en el trabajo japonés, se comunicó la importancia de las caídas, lo que a priori podría conferir un riesgo más elevado de fracturas (Furuya T, 2007). Pero, pese a las discrepancias muestrales y a la conocida variabilidad geográfica de la fractura de cadera (Ismail AA, 2002), nos sorprende la baja incidencia en nuestra cohorte, máxime dadas la larga evolución y gravedad de la AR de nuestros pacientes junto con la frecuente utilización de la terapia glucocorticoidea y la baja prescripción inicial de fármacos osteoprotectores. Pensamos que podría estar relacionada con el escaso número de sujetos pertenecientes a los estratos de edad más avanzada; tan sólo el 25% de la población se encontraba en la séptima década de la vida y el 8% a partir de la octava, grupo de edad en el que se ha descrito la máxima incidencia de fracturas de cadera. Por otro lado, es posible que los fármacos osteoprotectores hayan jugado algún papel, aunque el diseño de nuestro estudio no permite medir dicho hipotético efecto. Si bien estas terapias registraron unas tasas bajas de prescripción en las visitas iniciales del estudio, se produjo un marcado incremento en su implantación en las visitas finales, probablemente en relación con la aparición de guías de práctica clínica para la prevención de la osteoporosis glucocorticoidea (ACR Recommendations, 2001) y la mayor concienciación de los facultativos sobre la magnitud del problema.

Las fracturas de Colles fueron el segundo tipo de fracturas típicamente osteoporóticas en frecuencia después de las vertebrales. Coincidentemente con lo publicado en estudios poblacionales europeos (Orstavik RE, 2004b; van Staa TP, 2006), este tipo de fracturas no parece suponer una elevada carga para los pacientes con AR de nuestro medio. Su incidencia fue de 2 a 3 veces inferior a la descrita para las mujeres de la población general del estudio de Oviedo (Naves M, 2000) y de los países del Sur de Europa en el estudio EPOS (Ismail AA, 2002). En Estados Unidos, el estudio de la población de AR de

Rochester tampoco encontró incrementos significativos en su incidencia frente a la población general (Hooyman JR, 1984).

Por último, destacar la relevancia de las fracturas no vertebrales del resto de localizaciones en las mujeres de nuestra cohorte. Su incidencia, similar a la de las fracturas vertebrales, fue doble a la descrita en Oviedo (Naves M, 2000) y claramente superior a la referida para la población general del conjunto de los países europeos que participaron en el estudio EPOS (Ismail AA, 2002). Sin embargo, en los hombres los datos fueron equiparables a la población general, con una relación mujer/hombre de 4:1, superior a la descrita en dichos estudios. Destacaron por orden de importancia las fracturas de húmero, las costales y las de pelvis-sacro, con unos valores de incidencia absolutos superiores a las fracturas de cadera y Colles.

Nuestros resultados avalan la importancia de las fracturas de húmero, ya vislumbrada en los primeros estudios poblacionales en AR (Hooyman JR, 1984) y confirmada en los posteriores (van Staa TP, 2006), cada vez más estudiadas en la literatura. No es desdeñable la frecuente impotencia funcional que imprimen, de difícil solución ante los pobres resultados quirúrgicos actuales, en contraposición con la fractura de cadera (Steinmann SP, 2008).

Las fracturas costales, pese a ser un tipo de fracturas pocas veces atribuido a la osteoporosis (Palvanen M, 1998), presentó una incidencia elevada en nuestra cohorte, hecho que en principio no debería extrañarnos, debido a la alta prevalencia de terapia con GC en nuestros pacientes y a su mayor efecto osteopenizante sobre el hueso trabecular, predominante en las costillas (van Staa TP, 2000; van Staa TP, 2002; Angeli A, 2006). Han sido objeto de análisis en dos estudios longitudinales, en el Reino Unido (van Staa TP, 2006) y Japón (Furuya T, 2007), en los que también se ha sugerido su importancia. Podría tratarse de un hallazgo a destacar en un futuro, ya que existen estudios que revelan su asociación con una elevada morbilidad (Browner WS, 1996).

Nuestros hallazgos en relación con las fracturas de pelvis en la AR coinciden con los datos revelados por los principales estudios poblacionales (Hooyman JR, 1984; van Staa TP, 2006) que cuantificaron un incremento del riesgo de 2 a 3 veces superior a la población general.

Con independencia de la localización, las estimaciones anuales de la incidencia de fracturas realizadas en cada una de las visitas del estudio, no mostraron cambios significativos a lo largo del estudio. Esta realidad, contrariamente a las predicciones clásicas de un incremento anual de la incidencia de fracturas osteoporóticas en la población general de al menos un 1%, se corresponde con las tendencias seculares comunicadas en los estudios epidemiológicos recientes. Si bien se ha descrito que la incidencia de fracturas de cadera en la población española de Cantabria ha registrado un incremento de alrededor de un 50% en los últimos 14 años, dicho aumento desaparece al ajustarlo por la edad, ya que es básicamente a expensas de la población femenina de edad avanzada (Hernández JL, 2006). En otras regiones, como en la Comunidad Valenciana, se está produciendo una disminución de su incidencia a partir del año 2003 (Quiles J, 2007).

En nuestros pacientes, las causas responsables de este cambio de tendencia secular probablemente tengan un origen multifactorial: la aparición de nuevos tratamientos para la AR y la implantación de esquemas terapéuticos intensivos (Verstappen SM, 2007) que han demostrado conseguir un mejor control de la actividad de la enfermedad y disminuir su morbilidad (Kroot EJ, 2000; Carmona L, 2007); los cambios en el estilo de vida resultantes; o la utilización de guías de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis (ACR Recommendations, 2001), junto con el desarrollo de fármacos que han demostrado ser eficaces para prevenir la aparición de fracturas (Black DM, 2000; Harris ST, 1999).

Aunque nuestro estudio no fue diseñado para responder a esta pregunta, disponemos de información indirecta que avala dichas hipótesis. En relación con el tratamiento de fondo de la AR, a lo largo del seguimiento podemos apreciar un incremento significativo de la utilización de las pautas combinadas, fundamentalmente a expensas de la asociación de agentes biológicos, los cuales mostraron un incremento exponencial (González-Álvaro I, 2007). Todos los índices de actividad clínico-analítica registraron una disminución significativa a lo largo del seguimiento, el empleo de AINE se redujo y los indicadores de capacidad funcional, daño estructural y calidad de vida no sufrieron modificaciones significativas (González-Álvaro I, 2007). Por último,

constatamos una creciente implantación de fármacos activos para el metabolismo óseo, hallazgo de especial interés en una población de alto riesgo, con una exposición tan elevada a los GC.

5.9. Factores de riesgo de fractura en la AR

Aunque se trate del objetivo secundario de este trabajo, es innegable la importancia de los resultados respecto de los factores de riesgo de fractura, tanto de aquellos clásicamente identificados en los estudios de osteoporosis primaria (Kanis JA, 2008) como de los específicos referidos en los estudios de pacientes con AR (Spector TD, 1993; Michel BA, 1993; Sinigaglia L, 2000; Orstavik RE, 2003; Orstavik RE, 2004a; Orstavik RE, 2004b; van Staa TP, 2006).

Las evaluaciones llevadas a cabo en el corte transversal permitieron un primer enfoque sobre el tema. Los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de fracturas sintomáticas, axiales o periféricas, en nuestra cohorte de pacientes con AR fueron: la edad, el sexo femenino, el IMC, la gravedad del daño articular medido por el índice de Larsen y la duración prolongada de la terapia glucocorticoidea (>10 años). Encontramos las mismas asociaciones en los tres grupos de fracturas evaluados, vertebrales, de cadera y periféricas distintas a cadera, con dos excepciones. La primera fue que la duración de los GC mostró una tendencia a la asociación, aunque no alcanzó la significación estadística en ninguno de ellos, y la segunda fue que el IMC no se asoció con las fracturas periféricas, aunque estas diferencias probablemente fueron debidas a la disminución del tamaño de la muestra.

Sin embargo, uno de los mayores inconvenientes de los estudios de corte transversal, como ya se ha señalado, radica en la posibilidad de que los factores de riesgo identificados hayan podido acontecer con posterioridad a la aparición de las fracturas y, por lo tanto, constituir una consecuencia de las mismas en lugar de ser un factor patogénico. Por esta razón, decidimos extraer las conclusiones sobre la asociación entre los factores de riesgo y las fracturas a partir de las investigaciones llevadas a cabo en el estudio longitudinal.

Nuestros resultados prospectivos confirmaron la asociación independiente de la edad, del sexo femenino y la terapia glucocorticoidea con la aparición de fracturas osteoporóticas en estos pacientes. También nos permitió estudiar la influencia de las fracturas por fragilidad preexistentes, que resultaron ser el parámetro que mostró el máximo nivel de asociación.

Una de las principales limitaciones a la hora de establecer comparaciones con los resultados obtenidos en otros países de nuestro marco geográfico es que no se han descrito los valores de la IRR en los escasos estudios longitudinales prospectivos previos, lo cual dificulta el establecimiento de analogías y discordancias. Por ello, haremos referencia a los datos existentes sobre OR o RR a lo largo de este apartado de la discusión.

La historia de fracturas de fragilidad previa en los pacientes de nuestra cohorte incrementó en casi tres veces el riesgo de presentar una fractura futura de cualquier localización. El peso de la asociación fue mayor para las fracturas de localización periférica que para las vertebrales, con incrementos del riesgo de nuevas fracturas por fragilidad de casi 5 veces en las primeras frente a casi tres veces en las segundas. El antecedente de fracturas osteoporóticas previas ha demostrado tener una gran importancia como factor predictivo de la aparición de nuevas fracturas en la osteoporosis primaria (Klotzbuecher CM, 2000). Nuestros resultados confirman su importancia en la artritis reumatoide, en consonancia con lo publicado por otros autores, tanto para las fracturas vertebrales (Orstavik RE, 2005) como para las no vertebrales (Furuya T, 2007).

La relación de la edad con el incremento de la prevalencia acumulada de fracturas (van Staa TP, 2006) y de la incidencia de fracturas (Cooper C, 1995; Huusko TM, 2001; Orstavik RE, 2005; van Staa TP, 2006) es un hallazgo que ya ha sido publicado por otros investigadores. En nuestra cohorte, el peso de la asociación encontrada entre la edad y la presencia de fracturas vertebrales (OR 1,12) es similar a la descrita por Orstavik y cols., OR 1,17 [1,09 - 1,25] (Orstavik RE, 2003), lo que aporta consistencia a nuestros hallazgos. En las fracturas no vertebrales, aunque los primeros estudios ya incidieron sobre esta asociación (Hooyman JR, 1984; Michel BA, 1993), en trabajos posteriores no ha alcanzado significación estadística (Orstavik RE, 2004b), probablemente debido al menor tamaño de las muestras evaluadas.

Además, nuestros datos confirman que la contribución de la edad a la susceptibilidad de padecer fracturas es sitio-específica. La incidencia de las fracturas vertebrales y de cadera experimentó un rápido aumento con la edad, aunque con un retraso de dos décadas en el caso de las fracturas de cadera (Sanders KM, 1999; Ismail AA, 2002). Sin embargo, en las fracturas de Colles el incremento encontrado en las mujeres con la edad fue progresivo, en consonancia con los estudios europeos previos (O'Neill TW, 2001; van Staa TP, 2001; Ismail AA, 2002). Las fracturas periféricas del resto de localizaciones presentaron un pico de incidencia en edades tempranas, predominantemente en los hombres, hallazgo acorde con las descripciones previas que lo relacionan con su mayor actividad física y la realización de trabajos de carga (Goulding A, 2000), lo que condicionaría traumatismos de repetición. Sin embargo, a partir de los 50 años la distribución de las fracturas periféricas mostró una distribución con la edad similar a la descrita para las fracturas vertebrales, aunque con un retraso de tres décadas en los hombres frente a las mujeres.

Algunos estudios de nuestro entorno también han descrito una mayor prevalencia de fracturas vertebrales a edades más precoces. Arai y cols. han descrito que las deformidades vertebrales en sus pacientes con AR comienzan a los 60 años, edad más temprana que en la población general de su medio (Arai K, 2006). Otros investigadores como Peel y cols. han encontrado una mayor prevalencia de deformidades vertebrales en mujeres aún más jóvenes (menores de 60 años), aunque sus resultados podrían haberse visto afectados por el escaso número de pacientes en ese rango de edad, a tenor del amplio intervalo de confianza descrito (Peel NF, 1995). La mayor prevalencia de las fracturas de cadera a edades tardías también se ha comunicado en un estudio finlandés que describió un incremento de su prevalencia desde un 0,5% en menores de 65 años, a un 4,7% entre los 65 y los 84 años y un 23,8% en los mayores de 85 años, aunque encontraron que el RR frente a su población general fue máximo en los menores de 64 años (Huusko TM, 2001).

Creemos que uno de los hallazgos de especial interés de nuestro proyecto es la asociación encontrada en los pacientes con AR entre sexo y las fracturas. Comparar la prevalencia e incidencia de fracturas entre mujeres y hombres con

AR es una tarea casi imposible debido tanto a la exclusión prácticamente sistemática de este último género de los estudios de masa ósea y fracturas, como a la tendencia a su valoración por separado en los escasos trabajos que han investigado a los hombres.

El sexo femenino fue uno de los factores con mejor valor predictivo sobre la aparición de fracturas osteoporóticas en nuestra población con AR. En nuestro estudio, la incidencia global de fracturas osteoporóticas en las mujeres fue del triple que en los hombres, con un predominio especialmente llamativo para las fracturas de cadera y Colles, en consonancia con lo establecido para la osteoporosis primaria, tanto en nuestro país (Altadill A, 1995; Naves M, 2000) como en nuestro entorno (Kanis JA, 1992; Ismail AA, 2002). Los estudios que han analizado la incidencia de fracturas osteoporóticas en poblaciones mixtas de pacientes con AR son muy escasos. Dos autores han apuntado el papel del sexo femenino como factor de riesgo en las fracturas de cadera (Cooper C, 1995; Huusko TM, 2001), mientras que un estudio retrospectivo del Reino Unido encontró incrementos similares del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en ambos sexos frente a la población general (van Staa TP, 2006).

En esta misma dirección se encuadra la ausencia de asociación entre el sexo y la incidencia de fracturas vertebrales en nuestra cohorte, hecho que podría estar en relación con el mayor peso específico de la terapia con GC o la existencia de fracturas por fragilidad previas, aunque debido al pequeño número de fracturas acontecidas durante el seguimiento, los análisis de los subtipos de fracturas no permiten sacar conclusiones categóricas.

Las fracturas periféricas mostraron un claro predominio en las mujeres. Su aparición se ha asociado con frecuencia a un estímulo traumático (Klotzbuecher CM, 2000) y, aunque en nuestro estudio no disponemos de datos directos sobre las caídas, sí hemos analizado factores como el NAD y el HAQ, que se han identificado como los principales factores predictivos del riesgo de caídas en estos pacientes (Jamison M, 2003; Kaz H, 2004). El mayor NAD y la peor capacidad funcional existente en las mujeres de nuestra cohorte es una de las posibles explicaciones para las diferencias de incidencia halladas entre sexos, en esta localización.

Así mismo, la edad media de aparición de los diferentes tipos de fracturas en las mujeres fue menor y en los hombres fue similar a la descrita para la población general española (Naves M, 2000), en coincidencia con lo publicado por otros autores (Huusko TM, 2001; Furuya T, 2007). Tanto la edad de aparición de las fracturas como su pico de máxima incidencia se caracterizaron por la existencia de un decalaje de dos a tres décadas entre las mujeres y los hombres, siguiendo el mismo patrón que se ha descrito en la osteoporosis primaria (Díaz-Curiel M, 1996).

Estos patrones de incremento de la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y Colles con la edad y el sexo femenino apoyan su origen osteoporótico y están en consonancia con los datos previos que indican la existencia de una fuerte asociación entre estas fracturas y la DMO (Seely C, 1991). El mismo argumento sería válido para el resto de fracturas no vertebrales en los pacientes con AR y no sólo para las fracturas de húmero, a diferencia de lo descrito en los estudios epidemiológicos sobre la osteoporosis primaria (Seeley DG, 1991; Kanis JA, 2001b; Ismail AA, 2002). El número de sujetos en dichos trabajos era demasiado pequeño para permitir explorar los patrones epidemiológicos de las distintas fracturas de forma individualizada y, además, algunas de esas fracturas se han asociado con una DMO baja.

Otro de los puntos a resaltar de nuestros resultados es la fuerte asociación existente entre la utilización de la terapia glucocorticoidea actual por vía oral y la incidencia de fracturas osteoporóticas en los pacientes con AR con independencia de la influencia de la propia enfermedad, ya referida por otros investigadores (Orstavik RE, 2003; Orstavik RE, 2004b; Arai K, 2006; van Staa TP, 2006; Kanis JA, 2007). A su vez, nuestros datos sugieren que su efecto nocivo es de mayor intensidad en las fracturas vertebrales que en las periféricas, análogamente a lo publicado por van Staa y cols. que encontraron un RR de 5,5 para las fracturas vertebrales clínicas y de 2,8 para las de cadera (van Staa TP, 2006). La ausencia de asociación entre el uso actual de los GC y las fracturas no vertebrales en los pacientes de nuestra cohorte está en contraposición a los resultados hallados por Michel y cols. en fracturas no vertebrales (Michel BA, 1993) y de Arai y cols. en fracturas de cadera (Arai K,

2006). Estos autores han descrito que el uso de GC comporta un incremento del riesgo de fracturas periféricas en la AR.

Las discrepancias de nuestro estudio, en relación con los tipos específicos de fracturas, pueden deberse a la disminución del tamaño de la muestra que se produjo al establecer subdivisiones por la localización de las fracturas, al pequeño número de fracturas incidentes registradas, así como a la edad relativamente joven de nuestros pacientes, lo que podría haber condicionado la falta de significación estadística, en especial para las fracturas de cadera, que suelen aparecer a edades tardías. Por otro lado, los trabajos cuyos pacientes se seleccionaron a partir de los registros hospitalarios podrían estar sesgados por una mayor gravedad de la AR. Además, la gran diferencia temporal entre estudios, de hasta 20 años, es un factor a tener en cuenta dado que en ese tiempo se han producido notables avances en el manejo de la AR que han conducido a mejorar el control de su actividad y su pronóstico (González-Álvaro I, 2002). Otra posible explicación podría ser que el efecto osteopenizante de estos fármacos predomina sobre el hueso trabecular, que es el característico de las vértebras (van Staa TP, 2002; Angeli A, 2006).

En cualquier caso, en la actualidad se conoce perfectamente que el uso de GC incrementa el riesgo de fracturas a partir de estudios epidemiológicos poblacionales en pacientes con AR y en pacientes tratados con GC (Hooyman JR, 1984; Cooper C, 1995; van Staa TP, 2000; van Staa TP, 2002), a través de ensayos clínicos de fármacos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por GC (Cohen S, 1999; Reid DM, 2000) y también por metaanálisis publicados recientemente (Kanis JA, 2007).

Sin embargo, algunos autores argumentan que la exposición prolongada a la terapia con GC podría ser un reflejo de un mayor grado de actividad de la AR y no constituir en sí mismo un factor de riesgo de fracturas. En nuestra cohorte estudiamos esta posibilidad mediante el análisis de parámetros relacionados de forma directa con la actividad, como el DAS28, la VSG o la PCR, y marcadores indirectos de actividad, como su repercusión sobre la capacidad funcional (HAQ), la calidad de vida (cuestionario SF-12) o el daño radiológico (índice de Larsen).

En nuestra experiencia, pese a que los pacientes con valores elevados de PCR y DAS28 tuvieron una mayor incidencia cruda de fracturas por fragilidad, ninguno de estos parámetros mostró asociación alguna con la aparición de nuevas fracturas. En Noruega, los proyectos de Orstavik y cols. en cohortes de pacientes con AR representativas de su población tampoco pudieron demostrar la existencia de correlación entre el DAS28 y las fracturas vertebrales radiológicas (Orstavik RE, 2003) ni las no vertebrales (Orstavik RE, 2004b). Otros parámetros relacionados con la AR, como la duración de la enfermedad, la existencia de manifestaciones extraarticulares o de comorbilidad asociada, presentaron un comportamiento parecido. Al igual que en nuestra serie, los autores previamente referenciados tampoco encontraron asociación entre la duración de la AR o el número de articulaciones deformadas y las fracturas no vertebrales (Orstavik RE, 2004b).

Entre las posibles explicaciones a la ausencia de relación entre estos marcadores y la aparición de fracturas podría encuadrarse la disminución de la actividad física resultante de la actividad de la AR, dado que algunas fracturas se asocian con las caídas. Inclusive, pese a que la actividad física ha demostrado un efecto protector frente a las fracturas, al inducir aumentos moderados de DMO y fuerza muscular. En nuestro protocolo no se incluyeron cuestionarios específicos de actividad física ni se recogió el número de caídas, lo que convierte al HAQ en la mejor aproximación de la funcionalidad de estos pacientes. Aunque en nuestra cohorte, encontramos una tendencia a la asociación del HAQ con la aparición de fracturas osteoporóticas, ésta no se confirmó tras ajustar por los factores confundentes.

La asociación entre la pérdida de la capacidad funcional que acontece en la AR, medida a través de diferentes índices, y las fracturas no vertebrales ha sido una de las más ampliamente estudiadas a lo largo del tiempo, así como una de las más frecuentemente referidas en la literatura científica (Hooyman JR, 1984; Michel BA, 1993; Cooper C, 1995). Se postulan varias hipótesis para explicar esta relación. Una puede ser el cambio del estilo de vida hacia el sedentarismo, con el subsiguiente incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis y presentar fracturas. La torpeza en los movimientos y el mayor riesgo de caídas, han sido señalados por Kaz y cols. (Kaz H, 2004). Pero

también puede apuntar hacia una posible asociación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de fracturas, descrita por otros autores (Lodder MC, 2003).

Enlazando con la hipótesis previa, el índice de Larsen se mostró como una variable asociada de forma independiente con la presencia de fracturas sintomáticas en nuestra población, tanto en su valoración conjunta como en la estratificada por el tipo de fractura. Estos hallazgos están en consonancia con los trabajos de Lodder y cols. que encontraron una asociación consistente entre la actividad acumulada de la AR, medida por el índice de Larsen, y la presencia de deformidades vertebrales en una cohorte de pacientes de características clínicas similares (Lodder MC, 2003).

Sin embargo, en el estudio longitudinal no hemos podido demostrar su asociación con el incremento del riesgo de aparición de fracturas, sugerido por otros investigadores (van Staa TP, 2006; Lodder MC, 2004). Por lo tanto, nuestros resultados están en la línea de los análisis efectuados en dos cohortes noruegas de AR, previamente comentadas, que tampoco pudieron demostrar una asociación significativa entre el índice de Larsen y las fracturas vertebrales radiológicas (Orstavik RE, 2003) ni las periféricas (Orstavik RE, 2004b). Una posible explicación para la ausencia de asociación encontrada en nuestra cohorte radica en las importantes pérdidas que se produjeron en los estudios radiológicos sucesivos, programados en las visitas intermedia y final. Dichos estudios estaban disponibles tan sólo en un tercio de los pacientes, lo que ha podido limitar el análisis de su efecto sobre la masa ósea y la predisposición a las fracturas.

Otro de los factores que ha mostrado discordancias entre el análisis transversal y el longitudinal es el IMC. La asociación independiente y negativa con las fracturas obtenida en el corte transversal, no se confirmó en el análisis longitudinal. A diferencia de nuestros resultados, otros autores sí han encontrado asociación entre el IMC y las fracturas vertebrales (van Staa TP, 2006) y no vertebrales (Cooper C, 1995; Orstavik RE, 2004b; van Staa TP, 2006). Hay que resaltar que la contribución del IMC al riesgo de fracturas no es lineal, sino que es mucho más marcada en los valores inferiores a la normalidad que en los superiores a la media (De Laet C, 2005). Este hecho

conocido, en conjunción con la clara tendencia al sobrepeso de nuestra población, podrían explicar la falta de asociación en nuestra cohorte.

Hubiera sido deseable disponer de medidas seriadas de DMO en los pacientes de nuestra cohorte durante el estudio longitudinal para poder analizar su relación con las fracturas en estos pacientes. La variable empleada a tal efecto era categórica “SÍ/NO” y respondía a la pregunta de si existía un diagnóstico previo de osteoporosis por técnicas DXA. En nuestro estudio no hemos podido demostrar una clara relación entre la DMO y la predisposición a presentar fracturas en estos pacientes, si bien no podemos extraer conclusiones de peso al respecto debido a que no podemos conocer con seguridad el número de pacientes a los que se había realizado dicha prueba. Estos resultados estarían en la línea de los trabajos que indican la existencia de un umbral más alto de fractura en los pacientes con terapias con GC (), si bien han de contemplarse con cautela.

Considerando las características de la población estudiada, hay dos datos de nuestro estudio que merecen ser destacados. Llama la atención el escaso número de fracturas acontecidas y la ausencia de un aumento significativo de la incidencia de fracturas a lo largo de los 4 años de seguimiento. Las características del diseño de esta cohorte hacen poco probable que se deba a la influencia de un sesgo de comunicación. Parece más probable que se asocie con otros parámetros entre los que podrían estar implicados los siguientes factores:

a) A lo largo de seguimiento se aprecia una mejoría significativa o ausencia de empeoramiento de los principales marcadores de actividad y gravedad de la enfermedad: los reactantes de fase aguda, el DAS28, el índice de Larsen y la capacidad funcional mediada por HAQ (González-Álvaro I, 2007).

Todo ello podría estar en relación con cambios seculares en la práctica clínica, acompañados de una actitud más activa por parte de los profesionales.

b) Es también llamativa la creciente tasa de prescripción de fármacos antirresortivos con demostrada eficacia para prevenir y tratar la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas, aunque sigue estando por debajo de lo esperable para las características de la población de EMECAR, previamente descritas, al

igual que han publicado otros autores de nuestro entorno (Solomon DH, 2006). Por lo tanto, es posible que la incidencia de fracturas haya podido verse influenciada, al menos en parte, por estos tratamientos pese a los ajustes estadísticos realizados, como se preguntan Melton y cols. en relación con las fracturas de cadera (Melton LJ 3rd, 2005).

La reiterada identificación de algunos factores de riesgo clínicos con la osteoporosis, dado que se asocian de forma independiente con la DMO y las fracturas osteoporóticas clínicas, tanto en el análisis transversal como en el longitudinal, les confiere mayor consistencia y utilidad. Este hallazgo de factores capaces de predecir el riesgo de fracturas en nuestra población de AR, en la que la osteoporosis constituye una complicación de gran magnitud, hace deseable que se planifiquen estrategias diagnósticas (Nolla JM, 1991; Gómez-Vaquero C, 2007) y terapéuticas precoces, especialmente dirigidas a los pacientes con mayor riesgo, con el fin de prevenir la aparición de fracturas.

6. CONCLUSIONES

1. **La osteoporosis es una complicación frecuente en los pacientes españoles con artritis reumatoide** y está presente hasta en un tercio de los casos; los valores de DMO en columna lumbar son inferiores a los encontrados en la población general de referencia, en ambos sexos, y esta disminución se hace evidente a edades tempranas, a partir de los 45 años en mujeres y de los 50 años en varones.
2. **Nuestros pacientes con artritis reumatoide presentan una prevalencia elevada de fracturas sintomáticas por fragilidad**, superior a la descrita para la población general, a excepción de las fracturas de Colles, cuya prevalencia parece ser menor; la prevalencia de fracturas aumenta de forma exponencial con la edad y es tres veces mayor en las mujeres que en los hombres.
3. **En la artritis reumatoide, las fracturas vertebrales son las más prevalentes** dentro de las fracturas típicamente osteoporóticas, seguidas por las de cadera y Colles, al igual que sucede en la osteoporosis primaria, teniendo en cuenta que puede darse una prevalencia de fracturas periféricas, aparte de cadera o Colles, mayor de la esperada.
4. **La incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas está por encima de la descrita en la población general en ambos sexos**, la de fracturas periféricas distintas a las de cadera y muñeca parece ser el doble que la hallada en la población general en mujeres, sin encontrarse diferencias en el sexo masculino; sin embargo, la incidencia de fracturas de cadera y de Colles es inferior a la de nuestra población general en ambos sexos.
5. **El antecedente de una fractura osteoporótica previa es el factor clínico mejor predice el riesgo de una nueva fractura en los pacientes con artritis reumatoide**, seguido por: la edad, la utilización actual de corticoesteroides y el sexo femenino.
6. **La importante dimensión del problema de la osteoporosis en estos enfermos hace aconsejable planificar estrategias diagnósticas y terapéuticas precoces**, especialmente en los pacientes con factores clínicos de riesgo, con el fin de prevenir la aparición de fracturas.

Apéndice A: Cuestionario mínimo

Sexo: hombre mujer

FACTOR REUMATOIDE: + -

Fecha de nacimiento: __/__/____

Fecha de inicio de los síntomas de AR: __/__/____

Fecha de hoy: __/__/____

Fecha de diagnóstico de la AR: __/__/____

1. ¿Tiene Ud. alguna enfermedad crónica además de la artritis reumatoide?
2. ¿Le ha afectado la artritis al cuello?
3. ¿Le ha afectado la artritis a la piel, le han salido úlceras en brazos o piernas?
4. ¿Le ha dicho algún médico que le ha afectado la artritis a los ojos?
5. ¿Le ha dicho algún médico que le ha afectado la artritis al pulmón?
6. ¿Le ha dicho algún médico que le ha afectado la artritis al corazón?
7. ¿Le ha dicho algún médico que le ha afectado la artritis al riñón?
8. ¿Se levanta rígido/a por las mañanas?
9. ¿Se encuentra continuamente cansado/a?
10. ¿Le sienta mal algún antiinflamatorio?
11. ¿Le han operado alguna vez por su artritis reumatoide?
12. ¿Cómo se encuentra en general durante esta última semana de su artritis en una escala de 0 a 10, donde 0 es "el peor estado imaginable" y 10 es "el mejor estado imaginable"? _ _
13. ¿Le duele hoy alguna articulación? NO SI (nº)
14. ¿Tiene inflamada hoy alguna articulación? NO SI (nº)
15. ¿Fuma Ud. o ha fumado? SI / NO (en caso afirmativo) ¿Por cuánto tiempo? _____ años
16. ¿Cuál es o fue su última ocupación profesional?

17. Si está casado/a o vive con pareja, ¿cuál es o fue la última ocupación profesional del otro? _ _
_ _ _
18. ¿Hasta qué nivel de estudios llegó?
 - ☐ Ningún estudio (no sabe leer ni escribir)
 - ☐ Elemental (sólo leer y escribir)
 - ☐ Primarios (desde elemental hasta lo correspondiente a los 12 años)
 - ☐ Secundarios (desde los primarios hasta los 16 años aproximadamente, incluidos estudios de oficios)
 - ☐ Estudios profesionales no universitarios (posteriores a la educación secundaria)
 - ☐ Estudios universitarios (completos o no)
19. ¿Cuál es su situación laboral actual?
 - ☐ Trabajando
 - ☐ jubilado
 - ☐ estudiante
 - ☐ sus labores
 - ☐ en paro
 - ☐ incapacidad laboral temporal
 - ☐ incapacidad laboral permanente

A las siguientes preguntas sobre su capacidad para hacer cosas responda si la puede hacer sin dificultad, con algo de dificultad, con mucha dificultad o es incapaz de hacerlo.

En esta última semana, ¿es Ud. capaz de...

	<i>Sin dificultad</i>	<i>Con algo de dificultad</i>	<i>Con mucha dificultad</i>	<i>Incapaz de hacerlo</i>
Atarse los cordones de los zapatos? o desabrocharse los botones? O levantar los brazos hacia la cabeza como para enjabonarse los cabellos?	0	1	2	3
Ponerse de pie desde una silla sin apoyarse?	0	1	2	3
Cortar carne con el cuchillo y tenedor?	0	1	2	3
Subir cinco escalones y pasear al aire libre?	0	1	2	3
Secarse el cuerpo con una toalla después del baño?	0	1	2	3
Alcanzar en lo alto de una despensa una bolsa o saco de patatas que pese unos 2 kg. y bajarlo?	0	1	2	3
Abrir un tarro de cristal cerrado previamente abierto o abrir una botella con tapón de rosca cerrada previamente?	0	1	2	3
Usar la escoba y el recogedor o un aspirador de polvo?	0	1	2	3

Apéndice B: Consentimiento informado

ESTUDIO EMECAR: CONSENTIMIENTO INFORMADO

EMECAR: ESTUDIO DE LA MORBILIDAD Y EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA.

Sociedad Española de Reumatología.

La Sociedad Española de Reumatología está llevando a cabo una serie de proyectos, entre los que se encuentra EMECAR, como parte de una estrategia para mejorar la calidad de la asistencia a los pacientes reumáticos. El objetivo de EMECAR es conocer en detalle el estado de los pacientes que, como usted, tienen artritis reumatoide en nuestro país.

Usted ha sido seleccionado/a totalmente al azar entre todos los pacientes con artritis reumatoide que en algún momento han acudido a este centro para colaborar con este importante proyecto.

Su colaboración consistiría en acudir una vez al año, durante cinco años, a una visita con un reumatólogo responsable, y contestar a una serie de preguntas sobre su enfermedad. Si el reumatólogo lo considera preciso, le realizaría una serie de pruebas de las que habitualmente se les realiza a los enfermos de artritis reumatoide para ver en qué estado se encuentra la enfermedad.

Usted no correría ningún riesgo mayor del que pueda suponer una radiografía o un análisis de sangre. Además, su confidencialidad está garantizada. Nadie fuera de su reumatólogo responsable, tendrá acceso a sus datos personales y, en ningún caso, podrá utilizarlos con otro fin que el de conocer, en general, esta enfermedad en nuestro país.

La colaboración con este proyecto es voluntaria y, si usted no quisiera, o no pudiera colaborar, le garantizamos que no será en menoscabo de su futura asistencia ni en este ni en ningún otro centro.

Le agradeceríamos que, si está conforme con colaborar con EMECAR, firmase dicha conformidad:

Yo, _____ estoy de acuerdo en colaborar en EMECAR tras leer y haber preguntado lo que he considerado necesario a mi médico responsable, el Dr. _____.

Fdo. **X**

Paciente

Fdo.

Reumatólogo

Apéndice C: Definiciones operativas de EMECAR

Procesos relacionados con la AR:

- Afectación ocular por AR

Se consideró cualquier lesión inflamatoria de origen no infeccioso localizada en la esclerótica de uno o los dos ojos y preferiblemente confirmada por un oftalmólogo.

- Amiloidosis secundaria

La indicación de PAAF de grasa abdominal o biopsia de órgano diana se indicó únicamente en los pacientes que presentaran al menos dos de las siguientes alteraciones analíticas en los últimos 6 meses: a) proteinuria no fisiológica en orina de 24 horas, b) creatinina sérica > 1,4 mg/dl, c) hipoalbuminemia < 3,5 mg/dl y d) elevación de la fosfatasa alcalina y la gammaglutamil transferasa, sin otra causa identificable.

- Neumopatía intersticial

Se consideraron los casos confirmados mediante alteraciones en las pruebas de difusión o en el TAC de lata resolución.

- Nódulos reumatoides

Se contabilizó su presencia o ausencia, independientemente del número en que aparecieran. Los nódulos de localización atípica (pulmón, corazón, SNC...) sólo se consideraron, a efectos de prevalencia, si existía confirmación histológica de los mismos.

- Serositis

Se incluyeron los casos de pleuritis y pericarditis, sin otra causa responsable. La confirmación ecográfica o electrocardiográfica de la pericarditis se dejó a juicio del responsable de la recogida de datos.

- Síndrome de Felty

Se definió como la presencia de neutropenia y esplenomegalia confirmada ecográficamente, sin otra causa identificable.

- Síndrome de Sjögren secundario

Se utilizó la definición del grupo europeo de Vitali. Sólo se indicó la biopsia confirmatoria en aquellos casos en los que existía xerostomía subjetiva sin xeroftalmía subjetiva y objetiva.

- Síndrome del túnel carpiano

Se consideraron tres situaciones, a) la presencia de clínica y exploración física características, b) estudios de conducción nerviosa patológicos y c) cirugía o terapia previas.

- Subluxación atloaxoidea anterior

Para el estudio de prevalencia sólo se consideró esta variante por ser la más frecuente y la más sencilla de valorar, aunque se recogieron, como procesos relacionados con la AR, otros tipos de luxación atloaxoidea que hubiesen sido diagnosticadas con anterioridad.

- Vasculitis reumatoide

Se empleó la definición por los criterios propuestos por Scott y Bacon en 1984. Se contabilizaron los infartos peiungueales, pero se excluyeron otros tipos de vasculitis relacionadas con procesos distintos a la AR (p.e., diabetes) o con medicamentos (p.e., leucocitoclástica).

Comorbilidad:

- Accidente cerebrovascular

Cualquier proceso documentado, tanto transitorio como establecido, ya sea hemorrágico o isquémico.

- Cardiopatía isquémica

Se valoró la confirmación de infarto de miocardio o angina no silente.

- Citopenias

Se contabilizó el episodio más grave, anotando el/los tipo(s), para el estudio de prevalencia. Se precisó su confirmación mediante al menos de dos determinaciones, separadas un mínimo de un mes. Se clasificaron en anemia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, linfopenia, trombopenia, pancitopenia. Los valores establecidos como anormales se describen en el

Apéndice.

- Depresión

No se realizó búsqueda activa de la misma mediante cuestionarios específicos. Sólo se comunicaron los casos que precisaron la remisión del paciente al psiquiatra por su gravedad.

- Diabetes mellitus

Se utilizaron los criterios establecidos por el National Diabetes Data Group de los National Institutes of Health en 1979. En el caso de no estar documentada su presencia en la historia clínica, no precisar tratamiento con antidiabéticos orales o insulina y de no disponer de analítica en los últimos seis meses, se realizó una determinación basal de glucosa. Si la cifra arrojaba valores superiores a 140 mg/dl, se repitió por su médico de atención primaria para confirmar el diagnóstico.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se contabilizaron tanto los casos de asma como de bronquitis crónica que estaban documentados.

- Hepatopatía

Se tuvo en cuenta cualquier elevación de las enzimas hepáticas que conllevara una actuación médica, desde la retirada de la medicación hasta un ingreso hospitalario.

- Hipercolesterolemia

En el caso de no existir documentación o terapia con hipolipemiantes previas y las cifras de colesterol plasmático en ayunas superaran los 240 mg/dl, se repitió la determinación dos veces para su confirmación.

- Hipertensión arterial

En el caso de no estar documentada en la historia clínica o no precisar terapia con agentes antihipertensivos, se tomó lectura de la tensión arterial. En el caso de estar elevada, se solicitaron tres lecturas adicionales en días diferentes por su médico de atención primaria o farmacéutico, que se comunicaron telefónicamente. La definición se basó en el promedio las lecturas.

- Infecciones graves

La definición hacía referencia a toda infección que requiriera ingreso hospitalario. Se

especificaron el tipo y el germen, si había sido identificado.

- Insuficiencia cardíaca

Se incluyeron los casos de clase funcional igual o superior al grado II de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA).

- Neumopatía por metotrexate

Se emplearon los criterios de causalidad de reacciones adversas de Karch y Lasagna.

- Necrosis avascular de cadera

Se precisaba confirmación por métodos de imagen.

- Neoplasias

Se incluyeron todos los procesos proliferativos malignos, tanto tumores sólidos como procesos hematológicos, que estuviesen documentados histológicamente. Se recogió el tipo de tumor, la fecha de diagnóstico y la localización del proceso.

- Úlcera gastroduodenal

No se realizó búsqueda activa en todos los pacientes

- Otras comorbilidades

Engloba a todos los procesos crónicos no asignables a los descritos previamente, de una duración de más de tres meses y que pudieran interferir con la capacidad funcional o con la medicación de la AR o precisaran un tratamiento crónico.

Apéndice D: Hojas de recogida de datos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

POR FAVOR, COMPRUEBE QUE SU PACIENTE CUMPLE O HA CUMPLIDO EN ALGÚN MOMENTO LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO.

	SI	NO
Rigidez matutina de al menos 1 hora de duración en y alrededor de articulaciones, de al menos 6 semanas de duración		
Artritis en 3 ó más articulaciones		
Artritis de las articulaciones de las manos: al menos 1 área en una muñeca, MCFs o IFPs		
Artritis simétrica: afectación simultánea de las mismas articulaciones de ambos lados (en MCF e IFP no es precisa simetría absoluta).		
Nódulos reumatoides		
Factor reumatoide positivo		
Cambios radiográficos típicos de AR en manos y muñecas.		
TOTAL SI		

A. ¿Cumple en total 4 ó más criterios de AR? ____

B. ¿Tenía el paciente más de 16 años en el momento del diagnóstico? ____

SI A. O B. FUERA NEGATIVA, REEMPLAZAR ESTE PACIENTE POR EL SIGUIENTE EN RESERVA.

COMPRUEBE QUE EL CONSENTIMIENTO INFORMADO HA SIDO DEBIDAMENTE FIRMADO.

Antes de continuar, ponga el código del paciente en **TODAS** las hojas.

BASAL

Ponga la fecha de la entrevista en todas las hojas

DATOS DE LA HISTORIA Y ANAMNESIS

(3) Sexo: hombre <input type="checkbox"/> mujer <input type="checkbox"/>	(4) FACTOR REUMATOIDE: + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>
(5) Fecha ¹ de nacimiento: __/__/____	(6) Fecha de diagnóstico de la AR: __/__/____
	(7) Fecha de inicio de los síntomas de AR: __/__/____

COMORBILIDAD PREVALENTE (capaz de afectar el estado actual de la enfermedad)

Compruebe si el paciente **está diagnosticado** de alguna de las siguientes:

	SI	NO	año del diagnóstico inicial o del episodio más grave (si existe curación entre episodios)
(8) Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(9) _____
(10) Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(11) _____
(12) Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(13) _____
(14) Úlcera GD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(15) _____
(16) Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(17) _____
(18) Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(19) _____
(20) Accidente cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(21) _____
(22) EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(23) _____
(24) Cáncer.....(tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(25) _____
(26)(tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(27) _____
(28) Enfermedad hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(29) _____
(30) Infecciones graves.....(germen y loc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(31) _____
(32)(germen y loc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(33) _____
(34) osteonecrosis de cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(35) _____
(36) Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(37) _____
(38) Citopenia.....(tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(39) _____
(40)(tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(41) _____
(42)(tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(43) _____
(44) Neumopatía por MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(45) _____
(46) Fracturas osteop.(loc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(47) _____
(48)(loc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(49) _____
(50)(loc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(51) _____
(52) Osteoporosis densitométrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(53) _____
(54) Otras ² :.....(esp.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(55) _____
(56)(esp)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(57) _____

¹ En las fechas desconocidas intentar al menos rellenar el año.

² De más de 3 meses de duración y que puedan interferir con estado o tratamiento.

PROCESOS RELACIONADOS CON LA AR

Compruebe si el paciente está diagnosticado de:

	SI	NO	año del diagnóstico inicial o del episodio más grave (si existe curación entre episodios)
(58) Luxación atloaxoidea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(59) _____
(60) nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(61) _____
(62) vasculitis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(63) _____
(64) Pleuritis o pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(65) _____
(66) Síndrome de Felty	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(67) _____
(68) neumopatía intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(69) _____
(70) Afectación ocular por AR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(71) _____
(72) Síndrome de Sjögren 2 ^{ario}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(73) _____
(74) Amiloidosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(75) _____
(76) Tunel carpiano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(77) _____

ACTIVIDAD ACTUAL DE LA ENFERMEDAD:

Compruebe si el paciente tiene:

	SI	NO	NO, y durante más de 2 meses consecutivos
(78) Rigidez matutina (>15 min)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(79) Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(80) Dolor articular por anamnesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(81) Inflamación articular por anamnesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(82) Valoración de la enfermedad en general por el paciente, en escala de 0 a 10, donde 0 es "el peor estado imaginable" y 10 es "el mejor estado imaginable" __ (vaso de valoración global)

ANAMNESIS POR APARATOS:

otros datos positivos:

	SI	NO
Alteración en la piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xeroftalmía, xerostomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteración del ojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tos, disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES:

	SI	NO		SI	NO
(83) Antidepresivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(84) Cardiotónicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(85) Hipoglucemiantes, insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(86) hh. tiroideas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(87) Diuréticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(88) Hipolipemiantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(89) Antipsicóticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(90) Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(91) hipnóticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(92) Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BASAL
TRATAMIENTO

corticoides ≥ 3 m en tto continuo: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	(93)Tiempo total con corticoides: < 1 año <input type="checkbox"/> 1-5 años <input type="checkbox"/> 5-10 años <input type="checkbox"/> >10 años <input type="checkbox"/>				
	Nunca	alguna vez	último año	actual	Causa finalización, si procede
(94) Oro oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(95)
(96) Oro parenteral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(97)
(98) Sulfasalazina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(99)
(100) Cloroquina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(101)
(102) Hidroxicloroquina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(103)
(104) D-penicilamina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(105)
(106) Metotrexato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(107)
(108) Ciclosporina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(109)
(110) Azatioprina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(111)
(112) Ciclofosfamida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(113)
(114) Clorambucil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(115)
(116) Otros.....(esp.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(117)
(118)(esp.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(119)

AINES EN EL ÚLTIMO AÑO

TIPO	EF. SECUNDARIOS	TIPO	EF. SECUNDARIOS
(120)	(121)	(122)	(123)
(124)	(125)	(126)	(127)

SINOVIORTESIS

TIPO ³	ARTICULACIÓN	FECHA	TIPO	ARTICULACIÓN	FECHA
(128)	(129)	(130)	(131)	(132)	(133)
(134)	(135)	(136)	(137)	(138)	(139)

CIRUGÍA RELACIONADA CON LA AR

TIPO ⁴	ARTICULACIÓN	FECHA	TIPO	ARTICULACIÓN	FECHA
(140)	(141)	(142)	(143)	(144)	(145)
(146)	(147)	(148)	(149)	(150)	(151)
(152)	(153)	(154)	(155)	(156)	(157)

³ 1=ósmico, 2=itrio, otras=especificar.

⁴ 1=prótesis, 2=sinovectomía, 3=reparación tendinosa o articular sin prótesis, 4=retirada de prótesis, otras=especificar

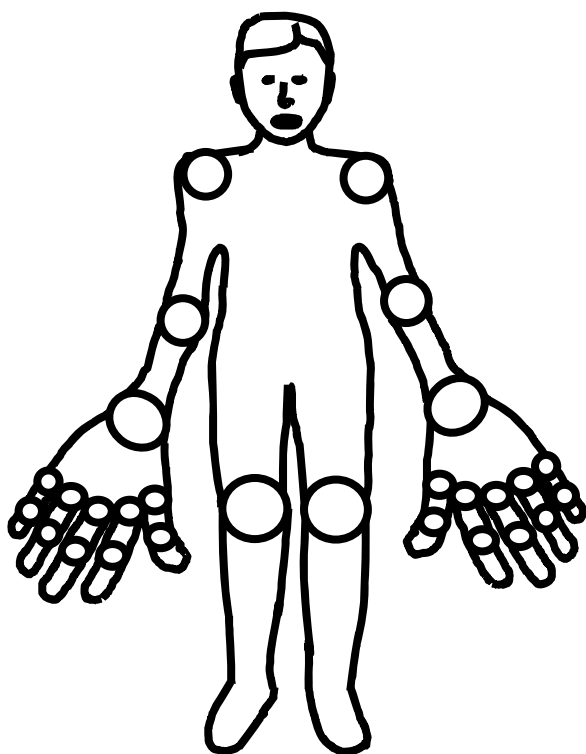
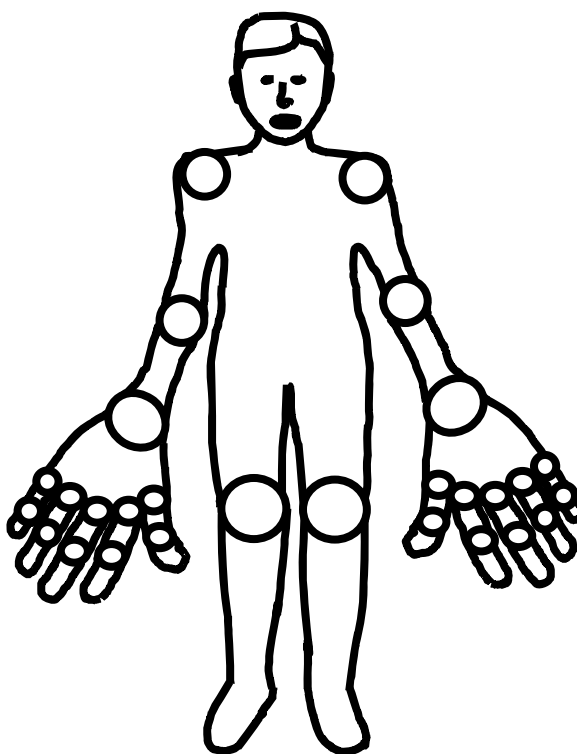
BASAL
EXPLORACIÓN FÍSICA

(158)	TA ____/____	(159)	Peso _____ kg	(160)	Talla _____ cm
-------	--------------	-------	---------------	-------	----------------

Exploración general (anormalidades):

Comprobar específicamente los siguientes:

	SI	NO
Nódulos reumatoides en superficies extensoras de articulaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones en exploración neurológica periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones en piel compatibles con vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
esplenomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteración del ojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ACTIVIDAD ARTICULAR:
dolor

tumefacción


(161) N artic. dolorosas:

(162) N artic. tumefactas:

BASAL
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

<input checked="" type="checkbox"/>	exploración a realizar	resultado																
<input type="checkbox"/>	Rx PA y lateral de tórax si no tiene una en el último año																	
<input type="checkbox"/>	Rx lateral de c. cervical en flexión forzada si no tiene una en el último año o no ha sido previamente diagnosticado/a de LAA																	
<input type="checkbox"/>	RX ambas manos , si no tiene una en los previos seis meses.																	
<input type="checkbox"/>	Hemograma (± 15 días)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Valor</th> <th>unidades</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(163)VSG</td> <td>mm1^a h</td> </tr> <tr> <td>(164)PCR</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>(165)Hb</td> <td>g/dl</td> </tr> <tr> <td>(166)Leucocitos</td> <td>/mm³</td> </tr> <tr> <td>(167)Linfocitos</td> <td>/mm³</td> </tr> <tr> <td>(168)Neutrófilos</td> <td>/mm³</td> </tr> <tr> <td>(169)Plaquetas</td> <td>$\times 10^3/\text{mm}^3$</td> </tr> </tbody> </table>	Valor	unidades	(163)VSG	mm1 ^a h	(164)PCR	<input type="text"/>	(165)Hb	g/dl	(166)Leucocitos	/mm ³	(167)Linfocitos	/mm ³	(168)Neutrófilos	/mm ³	(169)Plaquetas	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Valor	unidades																	
(163)VSG	mm1 ^a h																	
(164)PCR	<input type="text"/>																	
(165)Hb	g/dl																	
(166)Leucocitos	/mm ³																	
(167)Linfocitos	/mm ³																	
(168)Neutrófilos	/mm ³																	
(169)Plaquetas	$\times 10^3/\text{mm}^3$																	
<input type="checkbox"/>	Orina simple	(170)Proteínas:																
<input type="checkbox"/>	Orina 24 horas , si proteínas en simple	(171)Proteínas:																
<input type="checkbox"/>	Creatinina	(172)Cr mg/dl																
<input type="checkbox"/>	Albúmina	(173)ALB g/dl																
<input type="checkbox"/>	Pruebas de función hepática	(174)GOT U/l (175)GPT U/l (176)GGT U/l (177)FALC U/l (178)COL mg/dl																
<input type="checkbox"/>	Colesterol																	
<input type="checkbox"/>	repetir colesterol en 2 ocasiones si >240 y no Dx previo de hipercolesterolemia																	
<input type="checkbox"/>	Glucosa	(179)GLU mg/dl																
<input type="checkbox"/>	repetir glucosa en 2 ocasiones si >140 y no Dx previo de DM																	
<input type="checkbox"/>	Biopsia de lesiones necrotizantes si no Dx previo de vasculitis																	
<input type="checkbox"/>	Ecografía hepática si no Dx previo de S. De Felty y neutropenia de origen incierto																	
<input type="checkbox"/>	TAC de alta resolución si patrón intersticial en RX tórax o clínica respiratoria y no Dx previo de neumopatía intersticial																	
<input type="checkbox"/>	Pruebas funcionales respiratorias si patrón intersticial en RX tórax o clínica respiratoria y no Dx previo de neumopatía intersticial																	

BASAL

<input checked="" type="checkbox"/>	exploración a realizar	resultado
<input type="checkbox"/>	Consulta oftalmólogo si no Dx previo de afectación ocular por AR y sintomatología ocular	
<input type="checkbox"/>	Schirmer si no Dx previo y xeroftalmía subjetiva	
<input type="checkbox"/>	Biopsia de glándula salivar menor si no Dx previo de SS y xerostomía subjetiva y xeroftalmía objetiva	
<input type="checkbox"/>	PAAF grasa abdominal o biopsia órgano diana de amiloidosis si 2 ⁺ alterados de orina, hepáticas, albúmina, creatinina	
<input type="checkbox"/>	DEXA de columna lumbar , si en subgrupo	(180)DMO: g/cm ²
<input type="checkbox"/>	Comprobación de HTA de 3 días distintos	(181)T score: dE

HOJA DE COMPROBACIÓN

	PRESENTE	EN EL PASADO, PERO NO AHORA	AUSENTE	NO CONFIRMADO
(182)Nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(183)Sub/luxación atloaxoidea anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(184)Síndrome de Sjögren secundario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(185)Neumopatía intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(186)Vasculitis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(187)Amiloidosis secundaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(188)Síndrome de Felty	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(189)Serositis (pleuritis o pericarditis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(190)Afectación ocular por la AR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(191)Remisión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(192)Úlcera gastroduodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(193)Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(194)Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(195)Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(196)Accidente cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(197)Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(198)Osteoporosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(199)Osteonecrosis de cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(200)Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(201)Neumopatía por MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(202)Citopenias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(203)Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(204)Neoplasia/s	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(205)Hepatopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(206)Infecciones graves	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(207)EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(208)otros procesos comórbidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antes de continuar, ponga el **código** del paciente y la **fecha** en TODAS las hojas.

ADVERTENCIA: Las casillas que no estén rellenas se entenderán como no confirmadas/no sabe.

COMORBILIDAD INCIDENTE (capaz de afectar el estado actual de la enfermedad)

Conteste lo que proceda con respecto a cada proceso **durante el último año:**

	1 ^{er} episodio/ Dx	2 ^o episodio y sucesivos	Dx previo	confirmado no tiene	no consta/ no confirmado
(1) Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4) Úlcera GD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5) Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(6) Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(7) Accidente cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(8) EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(9) Cáncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(10) (tipo).....					
(11) Enfermedad hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(12) Infecciones graves:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(13) (germen y loc).....					
(14) (germen y loc).....					
(15) osteonecrosis de cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(16) Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(17) Citopenias:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(18) (tipo).....					
(19) (tipo).....					
(20) (tipo).....					
(21) Neumopatía por MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(22) Fracturas osteoporóticas:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(23) (localización).....					
(24) (localización).....					
(25) Osteoporosis densitométrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(26) Otras*:(espec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(27)(espec.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(28)(espec.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*De más de 3 meses de duración y que puedan interferir con estado o tratamiento.

INCIDENCIA DE PROCESOS RELACIONADOS CON LA AR

 Conteste lo que proceda con respecto a cada proceso **durante el último año:**

	1 ^{er} episodio/ Dx	2º episodio y sucesivos	Dx previo	confirmado no tiene	no consta/no confirmado
(29) Luxación atloaxoidea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(30) Nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(31) vasculitis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(32) Pleuritis o pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(33) Síndrome de Felty	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(34) neumopatía intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(35) Afectación ocular por AR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(36) Síndrome de Sjögren 2 ^{ario}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(37) Amiloidosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(38) Tunel carpiano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ACTIVIDAD ACTUAL DE LA ENFERMEDAD:

Compruebe si el paciente tiene: (Sólo una casilla por ítem)

	SI	NO	NO, y > 2 meses consecutivos
(39) Rigidez matutina (>15 min)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(40) Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(41) Dolor articular por anamnesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VALORACIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE:

En una escala de 0 a 10, donde 0 es el "peor estado imaginable" y 10 es el "mejor estado imaginable", describa el estado actual de la enfermedad:

(42)

ANAMNESIS POR APARATOS

	SI	NO	otros datos positivos:
Alteración en la piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
xeroftalmía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
xerostomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alteración de la visión o del ojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tos, disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	SI	NO		SI	NO
(43) Antidepresivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(44) Cardiotónicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(45) Hipoglucemiantes, insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(46) hh. tiroideas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(47) Diuréticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(48) Hipolipemiantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(49) Antipsicóticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(50) Ca/Vit D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(51) Hipnóticos/ansiolíticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(52) Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(53) antihipertensivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(54) Otros:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TRATAMIENTO DURANTE EL ÚLTIMO AÑO

	actual	En el último año pero ha finalizado	Causa finalización, si procede
(55) corticoides ≥ 3 m en tto continuo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(56)
(57) Oro oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(58)
(59) Oro parenteral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(60)
(61) Sulfasalazina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(62)
(63) Cloroquina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(64)
(65) Hidroxicloroquina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(66)
(67) D-penicilamina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(68)
(69) Metotrexato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(70)
(71) Ciclosporina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(72)
(73) Azatioprina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(74)
(75) Ciclofosfamida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(76)
(77) Clorambucil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(78)
(79) Leflunomida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(80)
(81) Otros(esp.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(82)
(83)(esp.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(84)

AINES EN EL ÚLTIMO AÑO (no nombres comerciales)

Principio activo	Efectos secundarios (si/no y especificar)
(85)	(86)
(87)	(88)
(89)	(90)

SINOVIORTESIS

TIPO ¹	ARTICULACIÓN	FECHA	TIPO	ARTICULACIÓN	FECHA
(91)	(92)	(93)	(94)	(95)	(96)

CIRUGÍA RELACIONADA CON LA AR

TIPO ²	ARTICULACIÓN	FECHA	TIPO	ARTICULACIÓN	FECHA
(97)	(98)	(99)	(100)	(101)	(102)
(103)	(104)	(105)	(106)	(107)	(108)

¹ 1=ósmico, 2=itrio, otras=especificar.

² 1=prótesis, 2=sinovectomía, 3=reparación tendinosa o articular sin prótesis, 4=retirada de prótesis, 5=otras (especificar)

EXPLORACIÓN FÍSICA

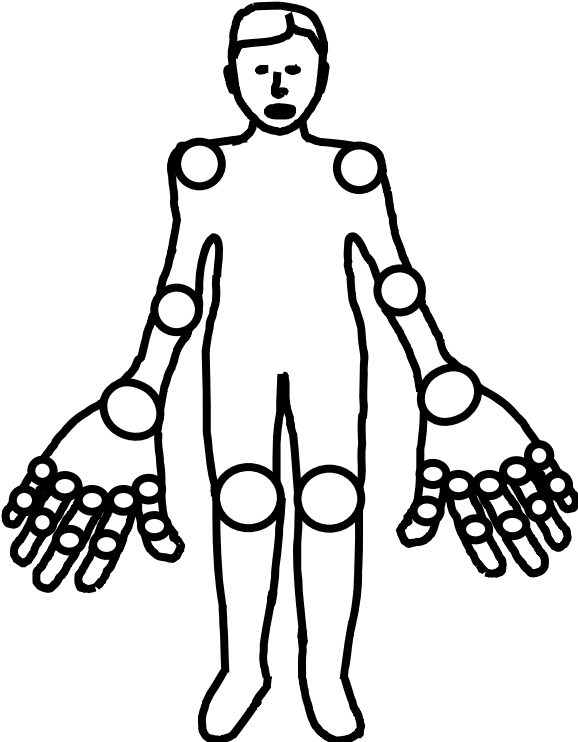
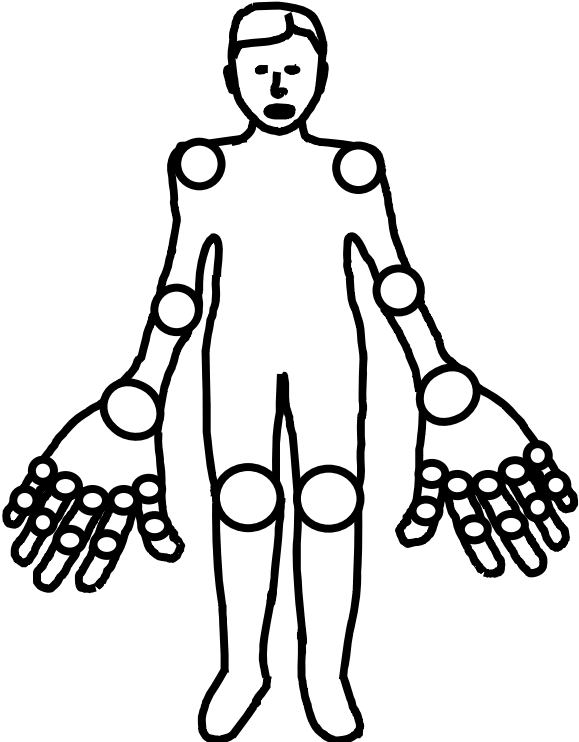
(109) TA ____/____	(110) Peso _____ kg	(111) Talla _____ cm
--------------------	---------------------	----------------------

Exploración general (anormalidades):

Comprobar específicamente los siguientes:

	SI	NO
Nódulos reumatoides en superficies extensoras de articulaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones en exploración neurológica periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones en piel compatibles con vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
esplenomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteración del ojo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ACTIVIDAD ARTICULAR:

<p>dolor</p> 	<p>tumefacción</p> 
---	--

Articulaciones dolorosas	(112)
---------------------------------	-------

Articulaciones tumefactas	(113)
----------------------------------	-------

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

3	exploración a realizar	resultado	
3	Hemograma (±15 días) (células blancas en valores absolutos, no %)	<u>Valor</u>	<u>unidades</u>
	(114) VSG	_____	mm1 ^a h
	(115) PCR	_____
	(116) Hb	_____	g/dl
	(117) Leucocitos	_____	/mm ³
	(118) Linfocitos	_____	/mm ³
	(119) Neutrófilos	_____	/mm ³
	(120) Plaquetas	_____	x10 ³ /mm ³
3	Orina simple (±15 días)	(121) Proteínas: _____	
	Orina 24 horas , si proteínas en simple	(122) Proteínas: _____	
3	Creatinina	(123) Cr _____ mg/dl	
3	Albúmina	(124) ALB _____ g/dl	
3	Pruebas de función hepática	(125) GOT _____ U/l	
		(126) GPT _____ U/l	
		(127) GGT _____ U/l	
		(128) FALC _____ U/l	
3	Colesterol	(129) COL _____ mg/dl	
	Repetir colesterol en 2 ocasiones si >240 y no Dx previo de hipercolesterolemia	(130)	
3	Glucosa	(131) GLU _____ mg/dl	
	Repetir glucosa en 2 ocasiones si >140 y no Dx previo de DM	(132)	
	Biopsia de lesiones necrotizantes si no Dx previo de vasculitis	(133)	
	Ecografía hepática si no Dx previo de S. De Felty y neutropenia de origen incierto	(134)	
	TAC de alta resolución si patrón intersticial en RX tórax o clínica respiratoria y no Dx previo de neumopatía intersticial	(135)	
	Pruebas funcionales respiratorias si patrón intersticial en RX tórax o clínica respiratoria y no Dx previo de neumopatía intersticial	(136)	
	Consulta oftalmólogo si no Dx previo de afectación ocular por AR y sintomatología ocular	(137)	
	Schirmer si no Dx previo y xeroftalmía subjetiva	(138)	
	Biopsia de glándula salivar menor si no Dx previo de SS y xerostomía subjetiva y xeroftalmía objetiva	(139)	
	PAAF grasa abdominal o biopsia órgano diana de amiloidosis si sospecha (según protocolo)	(140)	
	Comprobación de TA de 3 días distintos si TA elevada en exploración y no Dx previo de HTA	(141)	

TABLA DE COMPROBACIÓN

		1 ^{er} episodio / Dx	2º episodio y sucesivos	Dx previo	confirmado no tiene	no consta/no confirmado
(142)	Nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(143)	Sub/luxación atloaxoidea anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(144)	Síndrome de Sjögren secundario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(145)	Neumopatía intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(146)	Vasculitis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(147)	Amiloidosis secundaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(148)	Síndrome de Felty	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(149)	Serositis (pleuritis o pericarditis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(150)	Afectación ocular por la AR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(151)	Tunel del carpo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(152)	Remisión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(153)	Úlcera gastroduodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(154)	Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(155)	Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(156)	Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(157)	Accidente cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(158)	Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(159)	Osteoporosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(160)	Osteonecrosis de cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(161)	Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(162)	Neumopatía por MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(163)	Citopenias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(164)	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(165)	Neoplasia/s	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(166)	Hepatopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(167)	Infecciones graves	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(168)	EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(169)	otros procesos comórbidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PREGUNTAS SOCIODEMOGRÁFICAS

(170) ¿Cuál es su situación laboral actual? (una solamente)

- ☐ Trabajo
- ☐ Estoy jubilado/a
- ☐ Estudio
- ☐ Hago las labores de la casa
- ☐ Estoy en paro
- ☐ Estoy en incapacidad laboral temporal.
- ☐ Estoy en incapacidad laboral permanente.

(171) Sólo si está en incapacidad, ¿Es a causa de su artritis?

- ☐ Si
- ☐ no

(172) ¿Qué persona en su familia lleva la mayor carga de los ingresos económicos?

- ☐ Usted
- ☐ Algún hijo/a
- ☐ Otra persona
- ☐ Su esposo/a
- ☐ Su padre/madre

(173) ¿Qué tipo de trabajo realiza esa persona?.....

(174) Si dicha persona está jubilada/ en paro/ en incapacidad, ¿qué trabajo realizaba cuando estaba en activo?.....

(175) ¿Le han transfundido a usted sangre en el último año? ☐ Si ☐ no

(sólo si es mujer)

(176) ¿Ha tenido algún embarazo en el último año? ☐ Si ☐ no

(177) ¿Ha empezado a tomar estrógenos? ☐ Si ☐ no

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE. Versión española.

Estamos interesados en conocer cómo afecta su enfermedad a su capacidad para desenvolverse en la vida diaria.

Le rogamos lea atentamente cada pregunta y marque con una **X** la respuesta que mejor describa su capacidad funcional durante la **última semana**.

¿En esta última semana, es Ud. capaz de...		Sin dificultad	Con algo de dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
(VESTIRSE Y ASEARSE)					
(178)	vestirse solo, incluso abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(179)	enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(LEVANTARSE)					
(180)	levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(181)	acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(COMER)					
(182)	cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(183)	abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(184)	servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(CAMINAR-PASEAR)					
(185)	caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(186)	subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Señale qué **utensilios** utiliza habitualmente para realizar estas actividades:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Bastón | <input type="checkbox"/> andador |
| <input type="checkbox"/> Muletas ortopédicas | <input type="checkbox"/> cubiertos de mango ancho |
| <input type="checkbox"/> Silla de ruedas | <input type="checkbox"/> Otros: |

Señale para qué actividades necesita la **ayuda de otra persona**:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Vestirse, asearse | <input type="checkbox"/> Comer |
| <input type="checkbox"/> Levantarse | <input type="checkbox"/> Pasear, caminar |

Marque con una **X** la respuesta que mejor describa su capacidad funcional durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

En esta última semana, ¿es Ud capaz de ...		Sin dificultad	Con algo de dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
(HIGIENE PERSONAL)					
(187)	lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(188)	sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(189)	ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(LEVANTARSE)					
(190)	coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(191)	agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(PRENSIÓN)					
(192)	abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(193)	abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(194)	abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(OTRAS ACTIVIDADES)					
(195)	hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(196)	entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(197)	hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Señale qué **utensilios** utiliza habitualmente para realizar estas actividades:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> asientos o barra especial para el baño | <input type="checkbox"/> Abridor para tarros previamente abiertos |
| <input type="checkbox"/> asientos altos para el retrete | <input type="checkbox"/> Otros: |

Señale para qué actividades necesita la **ayuda de otra persona**:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Higiene personal | <input type="checkbox"/> Abrir y cerrar cosas |
| <input type="checkbox"/> Alcanzar cosas | <input type="checkbox"/> Recados y tareas de casa |

SHORT FORM-12
CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA GENÉRICA (autoadministrado)
versión validada en castellano (Alonso, Prieto y Antó, 1995)

Las siguientes preguntas se refieren a su calidad de vida. Por favor señale con una cruz la opción que considere usted que más se acerca a la realidad en su caso. Las preguntas que no especifiquen lo contrario, se refieren a su situación en el momento actual.

(198) En general, Usted diría que **su salud es:**

- Excelente..... 1 ☐ buena..... 3 ☐ mala..... 5 ☐
 - muy buena..... 2 ☐ regular..... 4 ☐

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que Ud podría hacer en un día normal. Dígame si **su salud actual**, le **limita** para hacer esas actividades o cosas y si es así, cuánto.

(199) ¿Su salud actual, le limita hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- sí, me limita mucho..... 1 ☐
 - sí, me limita un poco..... 2 ☐
 - no, no me limita nada..... 3 ☐

(200) ¿Su salud actual, le limita subir varios **pisos** por la escalera?

- sí, me limita mucho..... 1 ☐
 - sí, me limita un poco..... 2 ☐
 - no, no me limita nada..... 3 ☐

Durante **las cuatro últimas semanas**, díganos si ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas **a causa de su salud física**

(201) ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer?

- sí..... 1 ☐
 - no..... 2 ☐

(202) ¿Tuvo que **dejar de hacer** algunas tareas en su trabajo o sus actividades cotidianas?

- sí..... 1 ☐
 - no..... 2 ☐

Durante **las cuatro últimas semanas**, díganos si ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido o nervioso).

(203) ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?

- si..... 1 ☐

- no..... 2 ☐

(204) ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, por algún problema emocional?

- si..... 1 ☐

- no..... 2 ☐

(205) Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- nada 1 ☐

- bastante 4 ☐

- un poco 2 ☐

- mucho 5 ☐

- regular..... 3 ☐

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido Ud. Durante las **últimas 4 semanas** **¿cuánto tiempo...**

	siempre	casi siempre	muchas veces	algunas veces	sólo alguna vez	nunca
(206) se sintió <u>calmado y tranquilo</u> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
(207) tuvo <u>mucho energía</u> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
(208) se sintió <u>desanimado y triste</u> ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

(209) Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia **la salud física** o **los problemas emocionales** le han dificultado sus **actividades sociales** (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre 1 ☐

casi siempre 2 ☐

muchas veces 3 ☐

sólo alguna vez 4 ☐

Nunca 5 ☐

Hemos acabado este cuestionario. Muchas gracias

Apéndice E: Listado de Centros participantes

Grupo EMECAR (1 JUNIO 2006):

Abasolo Alcazar L, Hospital Clínico Universitario San Carlos
Alegre de Miguel C, Hospital de Malalties Reumatiques
Andreu Sánchez JL, Clínica Puerta de Hierro
Aragón Díez A, Hospital Nuestra Señora del Prado
Balsa Criado A, Hospital La Paz
Batlle Gualda E, Hospital General Universitario de Alicante
Belmonte Serrano MA, Hospital General de Castellón
Beltrán Audera J, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza
Beltrán Fabregat J, Hospital General de Castellón
Bonilla Hernan G, Hospital La Paz
Carmona Ortells L, Fundación Española de Reumatología
Caro Fernández N, Hospital Nuestra Señora del Prado
Casado E, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Cebrian Mendez L, Hospital Gregorio Marañón
Corteguera Coro M, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
Cuadra Díaz JL, Hospital Nuestra Señora del Carmen
Cuesta E, Hospital Virgen de La Luz
Fiter Aresté J, Hospital Son Dureta
Freire Gonzalez M, Hospital Gregorio Marañón
Galindo Izquierdo M, Hospital 12 de Octubre
García Meijide JA, Hospital Clínico Universitario de Santiago
García Gómez MC, Hospital de Bellvitge Princeps D'Espanya
Giménez Ubeda E, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza
Gómez Centeno E, Hospital Clinic i Provincial
Gómez Vaquero C, Hospital de Bellvitge Princeps D'Espanya
González Fernández MJ, Hospital de Malalties Reumatiques
González Gómez ML, Hospital Gregorio Marañón
González Hernández T, Instituto Provincial de Rehabilitación
González-Alvaro I, Hospital de la Princesa
González-Montagut Gómez C, Hospital Virgen de La Luz
Grandal Delgado Y, Hospital General de Jerez de La Frontera
Gratacos Masmitja J, Complejo Hospitalario del Parc Tauli
Hernández del Río A, Hospital Juan Canalejo
Instxaurbe AR, Hospital de Basurto
Irigoyen Oyarzabal MV, Hospital General Carlos Haya

Jiménez Palop M, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
Juan Mas A, Hospital Son Dureta
Judez Navarro E, Hospital Clínico Universitario San Carlos
Larrosa Padro M, Complejo Hospitalario del Parc Tauli
López Longo FJ, Hospital Gregorio Marañón
Loza Santamaria E, Hospital Clínico Universitario San Carlos
Maese Manzano J, Fundación Española de Reumatología
Manero Ruiz FJ , Hospital Clínico Universitario de Zaragoza
Mateo Bernardo I, Hospital 12 de Octubre
Mayordomo González L, Hospital Universitario de Valme
Mazzucheli R, Hospital Fundación Alcorcón
Medrano San Idelfonso M, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza
Naranjo Hernández A, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín
Pecondón Español A , Hospital Clínico Universitario de Zaragoza
Peiró Callizo E, Hospital Virgen de La Luz
Quirós Donate J, Hospital Fundación Alcorcón
Ramos López P, Hospital Príncipe de Asturias
Rivera Redondo J, Instituto Provincial de Rehabilitación
Rodríguez Gómez M, Complejo Hospitalario Cristal-Piñor
Rodríguez López M, Hospital Arquitecto Marcide
Roselló Pardo R, Hospital General San Jorge
Sampedro Alvarez J, Hospital Virgen de La Salud
Sanmartí Sala R, Hospital Clinic i Provincial
Santos Rey Rey J, Hospital Virgen de La Salud
Tena Marsá X, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Tenorio Martín M, Hospital del Insalud-Ceuta
Torres Martín MC, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
Ureña Garnica I, Hospital General Carlos Haya
Valdazo de Diego JP, Hospital General Virgen de La Concha
Valls M, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Villaverde García V, Hospital La Paz
Zarco Montejo P, Hospital Fundación Alcorcón
Zubieta Tabernero J, Hospital Virgen de La Salud

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646-50.
2. Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. American College of Rheumatology Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):463-4.
3. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996a May;39(5):713-22.
4. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996b May;39(5):723-31.
5. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996c Nov;39(11):1791-801.
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7):1496-503.
7. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama.* 2001 Feb 14;285(6):785-95.
8. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002 Apr;17(4):716-24.
9. Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol.* 2000 Oct;27(10):2424-31.
10. Ahmed AI, Blake GM, Rymer JM, Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis? *Osteoporos Int.* 1997;7(5):432-8.
11. Aho K, Kaipiainen-Seppanen O, Heliovaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Apr;27(5):325-34.
12. Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):729-36.
13. Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, Cano RP, Perez AD. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of

- hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):714-20.
14. Altadill Arregui A, Gomez Alonso C, Virgos Soriano MJ, Diaz Lopez B, Cannata Andia JB. [Epidemiology of hip fracture in Asturias]. *Med Clin (Barc)*. 1995 Sep 16;105(8):281-6.
 15. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, Bourrin S, Meyer JM, Vassalli P, et al. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest*. 1997 Apr 1;99(7):1699-703.
 16. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997 Nov 13;390(6656):175-9.
 17. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39(2):253-9.
 18. Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(2):118-24.
 19. Arai K, Hoshino M, Murai T, Fujisawa J, Kondo N, Netsu T, Sano H, Endo N. Proximal femoral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(4):317-21.
 20. Arboleya LR, Castro MA, Bartolome E, Gervas L, Vega R. [Epidemiology of the osteoporotic fracture of the hip in the province of Palencia]. *Rev Clin Esp*. 1997 Sep;197(9):611-7.
 21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
 22. Belmonte MA, Roig D, Canellas J, Nolla JM, Rodriguez J, Gil ML, et al. Symptomatic bone fractures in rheumatoid arthritis. [Spanish]. *Revista Espanola de Reumatologia*. 1988;15(4):114-8.
 23. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*. 1986 Feb ;319(6053):516-8.

24. Bijlsma JW, Van Everdingen AA, Huisman M, De Nijs RN, Jacobs JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:82-90.
25. Black D, Marabani M, Sturrock RD, Robins SP. Urinary excretion of the hydroxypyridinium cross links of collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1989 Aug;48(8):641-4.
26. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4118-24.
27. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003 May 15;423(6937):337-42.
28. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, Gunnell AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res.* 2001 Apr;16(4):758-64.
29. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 1996 Jul 22;156(14):1521-5.
30. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):906-12.
31. Cabases Hita JM, Carmona Lopez G, Hernandez Vecino R. Incidence, risk and evolution of osteoporotic hip fractures in Spanish women using a Markov type model]. *Med Clin (Barc).* 2000;114 Suppl 2:63-7.
32. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 Oct;18(10):1319-28.
33. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jan;41(1):88-95.
34. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):880-5.

35. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):353-7.
36. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med.* 1991 Oct;151(10):2026-32.
37. Cohen JD, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Meyer O, Sibilia J, Daurès JP, Combe B. Health assessment questionnaire score is the best predictor of 5-year quality of life in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):1936-41.
38. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2309-18.
39. Collado P, Jover JA, Bañares A. Características generales y de derivación de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 1997;24:111-6.
40. Comité de expertos de la SER. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:352-4.
41. Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM. Bone turnover in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994 Mar;53(3):163-6.
42. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992 Feb;7(2):221-7.
43. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993a;14 Suppl 1:S89-97.
44. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993b May 1;137(9):1001-5.
45. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995 Jan;54(1):49-52.
46. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;9 Suppl 2:S2-8.
47. Coste J, Jouglu E. Mortality from rheumatoid arthritis in France, 1970-1990. *Int J Epidemiol.* 1994 Jun;23(3):545-52.

48. Cranney A, Goldstein R, Pham B, Newkirk MM, Karsh J. A measure of limited joint motion and deformity correlates with HLA-DRB1 and DQB1 alleles in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Nov;58(11):703-8.
49. Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, Cerhan JR, Merlino LA, Lum RF, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1163-7.
50. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993 Jan 9;341(8837):72-5.
51. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1761-7.
52. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8.
53. de Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Dec;40(12):1375-83.
54. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol.* 1996;35(4):309-22.
55. Department of Health Advisory Group on Osteoporosis. In: Health Do, editor.: London, U.K.; 1994.
56. di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2004;31(7):1305-9.
57. Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, editors. Madrid: Edimsa; 1996.
58. Díaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruíz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7(1):59-64.
59. Diaz Lopez JB, Naves Diaz M, Gomez Alonso C, Fernandez Martin JL, Rodriguez Rebollar A, Cannata Andia JB. [Prevalence of vertebral fracture in

- population older than 50 years in Asturias (Spain) defined following different radiological criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(9):326-31.
60. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(9):1047-51.
 61. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):625-31.
 62. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007a Sep-Oct;25(5 Suppl 46):S22-9.
 63. Dougados M. EULAR efforts to define quality of care. *Clin Exp Rheumatol*. 2007b Nov-Dec;25(6 Suppl 47):14-7.
 64. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2129-33.
 65. Drossaers-Bakker K, Zwindermann A, Vlieland T. Long-term outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. *Arthritis Care Res*. 2002;47:383-90.
 66. Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WM, Amadio PC, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest*. 1989 Jan;83(1):168-74.
 67. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):331-7.
 68. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D, Saperia JC, Reading I, Van Staa TP, et al. The changing use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1394-8.
 69. Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis G, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int*. 1994 Sep;4(5):253-63.
 70. Esteve-Vives J, Batlle E. Adaptation of health assessment questionnaire (HAQ) in the Spanish population. [Spanish]. *Revista Espanola de Reumatologia*. [Short Survey]. 1991;18(7):258-62.
 71. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency.

- Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2116-22.
72. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 1993 Oct;8(10):1211-7.
73. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Navarro MA, Bonnin R, Roig-Escofet D. The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):387-92.
74. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):617-23.
75. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafstrom I. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2590-6.
76. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum*. 1996 Apr;39(4):616-22.
77. Furuya T, Nanke Y, Kotake S. [Secondary osteoporosis. Fractures in patients with rheumatoid arthritis]. *Clin Calcium*. 2007;17(9):1429-34.
78. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum*. 1999a Mar;42(3):415-20.
79. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol*. 1999b Dec;26(12):2529-33.
80. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54-8.
81. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1171-8.
82. Garnero P, Landewe R, Boers M, Verhoeven A, Van Der Linden S, Christgau S, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early

- rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2847-56.
83. Garton MJ, Reid DM. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis. Effects of low-dose corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 1993 Feb;36(2):222-8.
 84. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90.
 85. Goldring SR, Gravalles EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*. 2000;2(1):33-7.
 86. Gomez-Vaquero C, Martinez Aguila D, Rozadilla A, Romera M, Narvaez J, Nolla JM. Evaluation of two proposals based on clinical factors for selecting what male patients with rheumatoid arthritis should undergo a bone densitometry. [Spanish]. *Reumatologia Clinica*. 2007 Mar;3(2):63-6.
 87. Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Descalzo MA, Emecar Study Group. The impact of new therapies in the course of rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*; 2007. p. 170.
 88. Gonzalez-Alvaro I, Hernandez-Garcia C, Villaverde Garcia V, Vargas E, Ortiz AM. Variations in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Medicina Clinica*. 2002 01;118(20):771-6.
 89. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, Diez-Perez A, Abizanda M, Alvarez R, et al. [Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(3):85-9.
 90. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2010-9.
 91. Gough AK, Peel NF, Eastell R, Holder RL, Lilley J, Emery P. Excretion of pyridinium crosslinks correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994a;53(1):14-7.
 92. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994b;344(8914):23-7.
 93. Gough AK, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1282-9.

94. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Oct;15(10):2011-8.
95. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Jul 17-23;364(9430):263-9.
96. Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels. *Endocrinology.* 1995;136(2):598-608.
97. Hafström I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde DM, Landewé R, Svensson B. Remission achieved after 2 years treatment with low dose prednisolone in addition to DMARDs in early RA is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open two year continuation study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr 17. [Epub ahead of print]
98. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):515-22.
99. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 1993;36(11):1510-6.
100. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama.* 1999 Oct 13;282(14):1344-52.
101. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000a Mar;43(3):522-30.
102. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000b Dec;43(12):2776-84.
103. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for

- osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002a Dec;61(12):1085-9.
104. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002b;46(7):1720-8.
 105. Hernandez JL, Olmos JM, Alonso MA, Gonzalez-Fernandez CR, Martinez J, Pajaron M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464-70.
 106. Herrak P, Gortz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, et al. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2327-37.
 107. Herrera A, Martinez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop*. 2006 Feb;30(1):11-4.
 108. Hochberg MC. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in England and Wales, 1970-1982. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Apr;19(5):294-302.
 109. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004 Jul;292(4):490-5.
 110. Hooyman JR, Melton LJ, 3rd, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum*. 1984;27(12):1353-61.
 111. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 30;96(7):3540-5.
 112. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in central Finland. *Annals of the Rheumatic Diseases* Vol 60(5)(pp 521-522), 2001.
 113. Imanaka T, Shichikawa K, Inoue K, Shimaoka Y, Takenaka Y, Wakitani S. Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Ann Rheum Dis*. 1997 May;56(5):313-6.
 114. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from

- the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 1998;8(3):291-7.
115. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002 Jul;13(7):565-71.
 116. Izquierdo Sanchez M, Ochoa Sangrador C, Sanchez Blanco I, Hidalgo Prieto MC, Lozano del Valle F, Martin Gonzalez T. [Epidemiology of osteoporotic hip fractures in the province of Zamora (1993)]. *Rev Esp Salud Publica.* 1997;71(4):357-67.
 117. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated
 118. in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1422-8.
 119. Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, Pillemer S, Pettitt DJ, McCance DR, Bennett PH. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five-year period. *Arthritis Rheum.* 1994 Aug;37(8):1158-65.
 120. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 May;66(5):670-5.
 121. Jamison M, Neuberger GB, Miller PA. Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):673-80.
 122. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):298-302.
 123. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA. The hospital burden of vertebral fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int.* 1997;7(2):138-44.
 124. Johnell O, Oden A, Caulin F, Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2001;12(3):207-14.
 125. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res.* 2004 May;19(5):764-72.

126. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005a Jul;20(7):1185-94.
127. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005b Mar;16 Suppl 2:S3-7.
128. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
129. Kalla AA, Meyers OL, Chalton D, Heath S, Brown GM, Smith PR, et al. Increased metacarpal bone mass following 18 months of slow-acting antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1991;30(2):91-100.
130. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone.* 1992;13 Suppl 1:S7-15.
131. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
132. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):192-202.
133. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001a Dec;12(12):989-95.
134. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001b;12(5):417-27.
135. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002a Jun 1;359(9321):1929-36.
136. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone.* 2002b Jan;30(1):251-8.
137. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004a Jun;19(6):893-9.
138. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2004b Feb;15(2):108-12.
139. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005a Jun;16(6):581-9.

140. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005b Feb;16(2):155-62.
141. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005c Jul;16(7):737-42.
142. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 2005d Jul;16(7):799-804.
143. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46.
144. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399-428.
145. Kaz H, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Tweed K, Patel S. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(10):1267-71.
146. Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res.* 1997 Jun;12(6):935-41.
147. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39.
148. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 1999a Nov 18;402(6759):304-9.
149. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999b Jan 28;397(6717):315-23.
150. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):14-21.
151. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis

- despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 5;137(9):726-33.
152. Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis--a population based study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(1):18-23.
 153. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van De Putte LB, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2000 Dec;59(12):954-8.
 154. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1254-60.
 155. Kvien TK, Glennas A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(6):412-8.
 156. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):805-11.
 157. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992a;51(6):826-32.
 158. Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, Lemmens JA, Ruijs SH, van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol.* 1992b;31(2):91-6.
 159. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, van de Putte LB, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis.* 1993 Jan;52(1):21-6.
 160. Lajas C, Bellajdel B, Hernández-García C. Incidencia y prevalencia de incapacidad laboral temporal y permanente en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 1999;26:156.
 161. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000 Dec;106(12):1481-8.

162. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1546-8.
163. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1977;18(4):481-91.
164. Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(6):395-401.
165. Lau HH, Ng MY, Cheung WM, Paterson AD, Sham PC, Luk KD, et al. Assessment of linkage and association of 13 genetic loci with bone mineral density. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(3):226-34.
166. Leboff MS, Wade JP, Mackowiak S, el-Hajj Fuleihan G, Zangari M, Liang MH. Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991 Mar;18(3):339-44.
167. Lems WF, Jahangier ZN, Jacobs JW, Bijlsma JW. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 May-Jun;13(3):293-7.
168. Lems WF, Jahangier ZN, Raymakers JA, Jacobs JW, Bijlsma JW. Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):220-4.
169. Lems WF, Dijkmans BAC. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998;57:325-7.
170. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):77-81.
171. Lewiecki EM. Review of guidelines for bone mineral density testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Sep;3(3):75-83.
172. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22(12):1832-41.
173. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jan;58(1):11-4.

174. Lodder MC, Bakker SM, Dijkmans BA, Kvien TK, Woolf AD, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: tip of the iceberg? *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):203.
175. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense PJ, et al. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(2):209-15.
176. Lodder MC, De Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ETH, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Relation between disease severity and low bone mineral density. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63:1576-80.
177. Lofman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int.* 2002 Jan;13(1):18-25.
178. Loza E, Jover JA, Rodriguez-Rodriguez L, Carmona L. Observed and expected frequency of comorbid chronic diseases in rheumatic patients. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):418-21.
179. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol.* 2003 Mar 1;170(5):2655-62.
180. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in
181. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):30-7.
182. Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):325-9.
183. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):1001-5.
184. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):722-32.
185. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention

- of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61.
186. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996 May 18;312(7041):1254-9.
 187. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol*. 1997;36(1):43-9.
 188. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1455-60.
 189. Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop Relat Res*. 1982 May(165):239-52.
 190. Mellish RW, O'Sullivan MM, Garrahan NJ, Compston JE. Iliac crest trabecular bone mass and structure in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987 Nov;46(11):830-6.
 191. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*. 1993;8(10):1227-33.
 192. Melton LJ, 3rd, Kanis JA, Johnell O. Potential impact of osteoporosis treatment on hip fracture trends. *J Bone Miner Res*. 2005 Jun;20(6):895-7.
 193. Meyer HE, Falch JA, O'Neill T, Tverdal A, Varlow J. Height and body mass index in Oslo, Norway, compared to other regions of Europe: do they explain differences in the incidence of hip fracture? European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone*. 1995 Oct;17(4):347-50.
 194. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*. 1993;20(10):1666-9.
 195. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6484):1797-9.
 196. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2917-22.
 197. Naves M, Díaz López J, Gómez C, Altadill A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte

- mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000 (17);115:650-3.
198. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):603-9.
 199. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41.
 200. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Nov;41(11):1226-34.
 201. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1998 May 15;128(10):793-800.
 202. Nolla JM, Mateo L, Rozadilla A, Pons M, Del Blanco J, Roig Escofet D. Indications for bone densitometry in diseases which may induce osteoporosis. [Spanish]. *Revista Espanola de Medicina Nuclear, Supplement*. [Conference Paper]. 1991;10(2):62-4.
 203. Nolla JM, Fiter J, Gomez Vaquero C, Mateo L, Valverde J, Roig Escofet D. [Study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis treated with low dose glucocorticoids]. *Med Clin (Barc)*. 2000;114(12):452-3.
 204. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 Patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol*. 2001a Oct;28(10):2289-93.
 205. Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Alegre JJ, Valverde J, Roig-Escofet D. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. *Ann Rheum Dis*. 2001b Aug;60(8):799-801.
 206. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1472-5.
 207. Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):601-6.

208. Olmos J, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno J, González Macías J. Incidencia de fractura de cadera en Cantabria. *Med Clin (Barc)*. 1992;99:729-31.
209. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Aetiological factors of importance for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(5):300-6.
210. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996 Jul;11(7):1010-8.
211. O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM, et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int*. 2001;12(7):555-8.
212. Orces CH, Del Rincon I, Abel MP, Escalante A. The number of deformed joints as a surrogate measure of damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):67-72.
213. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Hoiseth A, et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):355-60.
214. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Population-Based Controls. *Archives of Internal Medicine*. 2004a;164:420-5.
215. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis*. 2004b;63:177-82.
216. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, et al. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):35-42.
217. Ostanek L, Pawlik A, Brzosko I, Brzosko M, Sterna R, Drozdik M, et al. The urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline during rheumatoid arthritis therapy with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2004 Jun;23(3):214-7.
218. Palvanen M, Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Vuori I. Epidemiology of minimal trauma rib fractures in the elderly. *Calcif Tissue Int*. 1998 Mar;62(3):274-7.
219. Pastor Oliver J, Morales Suarez-Varela M, Llopis González A, Ferriol Casar V. Análisis del perfil socioepidemiológico y clínico de los pacientes diagnosticados

- de artritis reumatoide en la provincia de Valencia. *Rev Esp Reumatol*. 1998;25:4-12.
220. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(10):801-6.
 221. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct;24(10):1308-15.
 222. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*. 1985;38(12):973-84.
 223. Pincus T. Why should rheumatologists collect patient self-report questionnaires in routine rheumatologic care? *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(2):271-319.
 224. Polzer K, Zwerina J, Schett G, Diarra D. Inflammation and destruction of the joints--the Wnt pathway. *Joint Bone Spine*. 2008 Mar;75(2):105-7.
 225. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8.
 226. Quiles J, Fullana A, Sanz M, Escolano S, Comisión Técnica Asesora del Plan de prevención y control de la osteoporosis de la Comunitat Valenciana. Disminución de las fracturas de cadera entre la población de 65 a 74 años. Una observación desde el plan de prevención y control de la osteoporosis en la Comunitat Valenciana. *Reemo*. 2007;16:88.
 227. Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1976-82.
 228. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):934-9.
 229. Reid DM, Hughes RA, Laan R, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *Journal of Bone & Mineral Research* Vol 15(6)(pp 1006-1013), 2000.
 230. Rifas L, Avioli LV. A novel T cell cytokine stimulates interleukin-6 in human osteoblastic cells. *J Bone Miner Res*. 1999 Jul;14(7):1096-103.
 231. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995 Nov;17(5 Suppl):505S-11S.

232. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1386-9.
233. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol.* 2001;20(2):123-7.
234. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, Sunyer T, Chaudhary L, Tsay A, et al. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8. *Endocrinology.* 1998 Oct;139(10):4353-63.
235. Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(11):950-3.
236. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(7):721-8.
237. Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD, Yeates MG. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(7):535-8.
238. Sambrook PN. The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol.* 2000;27(11):2541-2.
239. Sambrook P, Raj A, Hunter D, Naganathan V, Mason R, Robinson B. Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol.* 2001 May;28(5):1063-7.
240. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, et al. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporos Int.* 1999;10(3):240-7.
241. Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas O, Vazquez I, Gómez-Puerta JA, Gratacós J, Salvador G, Cañete JD. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol.* 2007 Jul;26(7):1111-8.
242. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jonsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):242-53.

243. Schweiger U, Deuschle M, Korner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1994 Nov;151(11):1691-3.
244. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1991;115(11):837-42.
245. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002 May 25;359(9320):1841-50.
246. Selby PL, Halsey JP, Adams KR, Klimiuk P, Knight SM, Pal B, et al. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res*. 2000 May;15(5):952-6.
247. Serio B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:420-7.
248. Serra JA, Garrido G, Vidan M, Marañón D, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna*. 2002;19:389-95.
249. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1971 Nov-Dec;14(6):706-20.
250. Sharp JT, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N, Larsen A, et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1985 Jan;28(1):16-24.
251. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring EF, et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994;33(6):541-5.
252. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002;21(2):150-8.
253. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, Simmen BR, Gay RE, Gay S. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2523-30.
254. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum*. 1996 May;39(5):732-5.

255. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Bartucci F, Arrigoni M, Ferrara R, et al. Urinary and synovial pyridinium crosslink concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Feb;54(2):144-7.
256. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(11):2582-9.
257. Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P, Genant HK. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Miner Res.* 1991 Jan;6(1):25-34.
258. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Guía de Práctica Clínica. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2004.
259. Soderlin MK, Nieminen P, Hakala M. Functional status predicts mortality in a community based rheumatoid arthritis population. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1895-9.
260. Solomon DH, Kuntz KM. Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1967-75.
261. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3136-42.
262. Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):873-7.
263. Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Bmj.* 1993 Feb 27;306(6877):558.
264. Stafford L, Bleasel J, Giles A, Handelsman D. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2786-90.
265. Steiger P. Standardization of femur BMD. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1316-7.
266. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004 Apr;15(4):323-8.
267. Steinmann SP, Cheung EV. Treatment of periprosthetic humerus fractures associated with shoulder arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008 Apr;16(4):199-207.

268. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3360-70.
269. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jul;41(7):793-800.
270. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, van der Heijde D, Landewé R, Kvien TK. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):212-7.
271. Tengstrand B, Hafstrom I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol.* 2002 Nov;29(11):2299-305.
272. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000 Sep 1;289(5484):1504-8.
273. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Jan;29(1):62-7.
274. U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and osteoporosis: A report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. 2004.
275. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):255-64.
276. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):699-707.
277. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989 May 13;1(8646):1036-8.

278. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990a Nov;49(11):916-20.
279. van der Heijde DM, van Riel PL, van 't Hof MA, van de Putte LB. Response criteria for slow acting antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 1990b Nov;49(11):956.
280. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):1-12.
281. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1845-50.
282. van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M, Hagens W, Hofman A, van Leeuwen JP, et al. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men. *J Bone Miner Res*. 2006 Jan;21(1):141-50.
283. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383-9.
284. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. 2001 Dec;29(6):517-22.
285. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002 Oct;13(10):777-87.
286. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3224-9.
287. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104-12.
288. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4514-21.

289. Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1495-503.
290. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1443-9.
291. Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis*. 1986 Oct;45(10):852-7.
292. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1495-9.
293. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2787-93.
294. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*. 1996;313(7053):344-6.
295. Ward MM. Examining health disparities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2711-4.
296. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):282-90.
297. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):35-45.
298. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998 Jul 15;102(2):274-82.
299. Weinstein R, Powers C, Parfitt A, Manolagas S. Preservation of osteocyte viability by bisphosphonates contributes to bone strength in glucocorticoid-

- treated mice independently of BMD: an unappreciated determinant of bone strength. *J Bone Miner Res.* 2002;17:S156.
300. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006 May;116(5):1186-94.
301. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):481-94.
302. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem.* 1997 Oct 3;272(40):25190-4.
303. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jun;39(6):603-11.
304. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczkiewicz G, Wiland P, Dziewczopolski W, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1744-53.
305. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):277-90.

Los resultados presentados en esta tesis han sido presentados en las siguientes reuniones científicas:

Congresos nacionales:

- XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA (SER). Granada, mayo de 2007. E. Vicente, Grupo EMECAR. Incidencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en la cohorte EMECAR de pacientes con Artritis Reumatoide (Póster). Publicado en Reumatol Clin. 2007;3(Espec Congr): P340.
- REUNIÓN DE LA SOCIEDAD MADRILEÑA DE REUMATOLOGÍA (SORCOM). intern, diciembre de 2007. E. Vicente, I. González-Álvaro, L. Carmona, Grupo EMECAR. Incidencia de fracturas osteoporóticas sintomáticas en una cohorte de pacientes españoles con internac reumatoide (internaciona oral).

Congresos internacionales:

- 8th EUROPEAN CONGRESS ON CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS AND OSTEOARTHRITIS (ECCEO). Abril, 2008. E.F. Vicente, I. González-Álvaro, L. Carmona, Grupo EMECAR. Incidence of osteoporotic fractures in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis (Póster). Publicado en Osteoporos Int. 2008;19(Suppl):S145.
- 35th EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES (ECTS). Barcelona, 2008. E. Vicente, I. González-Álvaro, L. Carmona, Grupo EMECAR. Incidence of osteoporotic fractures in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis (Póster, P390).